FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 9

Action de divers médicaments sur la durée de survie à l'air du poisson "Gambusia Holbrooki"

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le .....

par

Marthe-Anna ZUTTA

née le 18 Janvier 1934 à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse : MM. DELPHAUT, Président ; VIGNOLI, GREBUS, Assesseurs

LINO-IMP., BOULEVARD DESPLACES - MARSEILLE (X)

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547027_0027

Marthe-Anna ZUTTA

Pharmacien

Diplômée de Phytopharmacie

Docteur en Pharmacie de l'Université de Pavie

Action de divers médicaments sur la durée de survie à l'air d'un poisson "Gambusia Holbrooki"

Travail du Laboratoire de Pharmacie Galénique

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — Assesseur : J. DELPHAUT

Secrétaire Principal : P. MOUCHET — Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Secrétaire Principal honoraire : J. COMTE

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et de Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale	DE VERNEJOUL
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie Thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	CREMIEUX
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	APPAIX
Clinique de stomatologie	MARONNEAUD
Clinique d'Urologie	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. ROUX
M. MOURGUE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BERNARD P.
BOURRET
CORRIOL
CRISTAUX
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

AGREGES EN EXERCICE

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de conférence

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargés des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies du Système Nerveux ... M. BOUDOURESQUE
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-MERES,

A MON GRAND-PERE,

A MES PARENTS,

A MA SŒUR QUI M'A APPORTE UNE AIDE PRECIEUSE AU COURS DE MES TRAVAUX,

A MON FRERE,

A MON FIANCE, MONSIEUR LE DOCTEUR G. PESCE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DELPHAUT

Qui m'a inspiré le sujet de Thèse et qui n'a cessé, au cours des travaux de me prodiguer ses précieux conseils. Je lui en suis infiniment reconnaissante et je lui exprime ma profonde gratitude ainsi que mon respectueux attachement.

A Messieurs les Professeur VIGNOLI et GREBUS

Qui nous ont fait l'honneur de siéger dans notre Jury de Thèse. Nous les remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail. Nous leur exprimons toute notre reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

A TOUS LES MEMBRES DU LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE *qui m'ont apporté leur aide. Je les remercie vivement pour leur dévouement et leur gentillesse, qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude et en particulier :*

Monsieur KOCH, aide de Laboratoire,

Monsieur LANZA,

Mademoiselle BOUISSON,

Mesdemoiselles DAGUERRE et COMBES

PREMIERE PARTIE

UTILISATION ET INTÉRÊT EXPÉRIMENTAL DES POISSONS EN PHARMACOLOGIE

En phamacologie, les animaux les plus divers ont été utilisés: chiens, chats, lapins, cobayes, grenouilles, têtards, poissons, etc... On a également employé des préparations d'organes de ces animaux et on peut faire aussi quelques essais en thérapeutique humaine ; naturellement, ces nombreux et différents travaux ont conduit à conclure que les corps étudiés réagissent différemment selon les appareils utilisés. (J. REGNIER. Travaux sur les anesthésiques). Pour déterminer l'action d'un produit, il peut être utile d'utiliser de nombreuses techniques.

Plusieurs auteurs ont choisi les poissons pour l'étude pharmacodynamique de divers médicaments, car CLAUDE BERNARD a montré que la voie d'introduction des poisons a une grande importance sur l'intensité de leur action. En effet, chez le poisson, la substance arrive d'emblée dans le système artériel capillaire, sans que cette substance ait traversé le foie ou d'autres organes qui peuvent l'immobiliser, la neutraliser ou l'éliminer en partie.

Les poissons offrent des dispositions anatomiques favorables à ces conditions : l'absorption se fait au niveau des branchies ; les troubles qui en résultent, rappellent une intoxication pulmonaire et veineuse. L'oreillette unique du cœur collecte le sang veineux de tous les organes, le chasse dans le ventricule qui l'envoie dans les capillaires des branchies où il s'artérialise avant de gagner les différents organes.

Si la substance dissoute dans l'eau pénètre à travers les branchies, elle sera donc portée directement aux éléments anatomiques par les capillaires artériels, et le poison exercera son action dans les conditions les plus efficaces. Les vaisseaux efférents de l'appa-

reil branchial aboutissant aux racines aortiques qui se réunissent pour former le cercle artériel céphalique d'où naissent les artères de la tête, les substances absorbées atteindront très rapidement le système nerveux central.

On peut donc penser que chez le poisson, le maximum d'effet sera obtenu en immergeant les animaux dans les solutions de la drogue à essayer.

M. FONTAINE (35), nous montre l'intérêt de telles techniques : « leur simplicité et leur sensibilité. Simplicité : il suffit en effet d'immerger les poissons dans des bains contenant le produit à des concentrations variées et d'observer. Sensibilité : l'expérience a montré dans plusieurs cas que la sensibilité de telles techniques est supérieure à celle utilisant les mammifères. L'apport par voie branchiale est continu et nous réalisons en somme une perfusion lente, nous atteignons un état d'équilibre entre le milieu intérieur et le milieu extérieur. On obtient ainsi les valeurs d'une toxicité chronique, alors qu'on établit le plus souvent chez le Mammifère, par injection, une toxicité aigüe ou, quand les injections sont répétées, une cascade d'intoxications aigûes. Cependant, l'application de cette technique est évidemment réservée aux molécules qui passent à travers l'épithélium branchial. »

D'autre part, d'après CHAMKOVIC, la peau des poissons d'eau douce est susceptible d'absorber les substances dissoutes dans l'eau ; l'absorption se ferait par toute la surface du corps.

Les poissons ont été utilisés au laboratoire dans des buts très divers : étude plus approfondie de la physiologie des animaux marins, et comme réactif biologique pour les recherches de pharmacologie et de toxicologie.

Parmi les auteurs qui ont antérieurement utilisé les poissons comme réactif de certains médicaments, il faut citer : Ch. RICHET (71) qui a déterminé dans ses expériences s'étendant de 1883 à 1893, les conditions compatibles avec la vie des poissons dans les milieux artificiels.

Il a montré l'action toxique de sels de métaux lourds : mercure, cadmiun, cuivre, et de métaux alcalins : sodium et potassium. Il a été conduit à admettre qu'une solution dans laquelle les poissons peuvent vivre de 24 à 48 heures, est dénuée de toute toxicité et que les poissons pourraient y vivre indéfiniment, ce qui lui a permis de préciser d'une part les concentrations limites non toxiques de ces sels, d'autre part les conditions de milieu compatibles avec la vie des animaux marins : **Carassius Aureatus.**

Il a pu constater aussi que la partie la plus sensible de ces animaux est l'extrêmité de la queue où les réflexes sont le plus longtemps conservés.

A. CLOPINSKY (25) les a utilisés pour l'étude de la picrotoxine dès 1883.

G. DRAGENDORF (33), GOUPIL (42), W. AUTEINREITH (3), SS. COHEN, TS. GITHENS (24), H. FUHNER (36), ont repris ensuite cette étude.

P. REGNARD (70), pour la première fois, en 1855 a utilisé les **cyprins** (Carassius carassius) pour l'étude d'un anesthésique : le chlorhydrate de cocaïne.

M. A. DISSARD (30), et J. NOE (31), utilisation des **anguilles** (Anguilla vulgaris), des **épinoches** (Gasterosteus aculeatus), des **vairons** (Phoxinus laevis) et des **poissons rouges** (Carassius aureatus), pour l'étude de la vératrine, du sulfate de strychnine et de divers anesthésiques.

MAUREL et LAGRIFFE (60), ont étudié aussi l'influence des variations de milieu sur ces animaux.

COLOLIAN (26), a repris les essais de Ch. RICHET concernant l'action des différents sels de sodium sur les poissons de mer et d'eau douce. Leurs réactions aux mêmes poisons sont identiques.

Em. HEDON (49), a le premier utilisé les poissons pour l'étude des glucosides globulicides. **Epinoches, Gobius lota, paganellus.**

PRIESS et H. STEGLITZ (68), puis L. KOFFLER et W. SCHRUTKA (53), et ensuite H. H. MEYER et W. GOTTLIEB (62), T. SOLLMANN (75), ont fait des essais similaires sur les plantes à saponines utilisées comme appâts.

L. DISQUE (29), utilisa ces mêmes poissons pour l'étude de la podophyllotoxine.

G. HEINRICH (50), détermina de la même façon l'action des produits extraits du jalap.

S. LEDEBT (54), a précisé les facteurs qui conditionnent la vie des poissons, dans sa contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins de serpents et de leur action sur les **vertébrés aquatiques.**

P. S. PITTENGER et Ch. E. VANDERKLEED (64), ont préconisé l'emploi de « **Carassius aureatus** » pour l'étude des composés digitaliques et leur dosage.

W. J. Mc GILL (40), a utilisé la méthode précédente, l'année suivante pour des recherches similaires sur les produits digitaliques et a obtenu des résultats analogues.

M. GOLDSMITH (41), dans ses travaux, a précisé quelques conditions permettant de réduire au minimum les causes d'erreur dans les expériences utilisant les poissons : milieu voisin du milieu naturel, dimensions des aquariums assez grandes, séjour du poisson assez court, bien qu'une acclimatation de quelques jours soit nécessaire.

P. PORTIER et F. GUEYLARD (44), puis D. DUVAL (65), ont étudié l'influence de la salinité du milieu sur la physiologie des **carpes** (Cyprinus carpio) et des **tanches** (Tinca vulgaris), ainsi que des **épinoches** (Gasterosteus aculeatus), leur résistance et leur adaptation à des changements brusques de concentration en sels.

Ch. RICHET et OXNER (72) ,reprennent des expériences relatives à l'accoutumance des **poissons rouges** (Carassius aureatus) aux eaux sursaturées.

ANCEL KERP (52), reprend l'étude détaillée de la perméabilité des branchies au chlorure de sodium.

F. GUEYLARD et M. DUVAL (45), ont constaté eux aussi que l'eau distillée préparée dans des récipients en cuivre était toxique pour les **épinoches** (Gasterosteus aculeatus), et ont préconisé l'emploi d'eau distillée dans des récipients en verre.

Ch. RICHET, P. PITTENGER et E. VANDERKLEED, ont signalé l'influence de la température sur l'activité des drogues vis-à-vis des **poissons rouges** (Carassius aureatus).

UNGER (78), a obtenu des résultats analogues.

Ed. POWERS (67), a employé le **cyprin doré** (Carassius carrassius) comme animal test pour l'étude de la toxicité.

Il a, le premier, traduit ses résultats par des courbes en portant en abcisse les concentrations, et en ordonnée les « temps de survie » des animaux. Ces courbes sont représentées par des hyperboles pour presque tous les toxiques étudiés.

E. BACHRACH (4), à la même époque, a repris l'étude de Ch. RICHET sur les conditions de milieu compatibles avec la vie des **animaux marins** et a précisé les facteurs qui conditionnent l'intoxication par certains sels minéraux. Elle a montré l'influence de la forme du récipient.

H. FUHNER (37), a utilisé ces animaux comme réactif pour l'étude comparative des narcotiques, en particulier des homologues supérieurs de l'alcool ordinaire. Il recommande pour ces expériences, des petits vairons (**Phoxinus laevis**). Il est important que les animaux aient été capturés récemment.

P. PORTIER (66), et J. LOPEZ-LOMBA (59), ont fait une série de recherches sur l'utilisation des poissons pour l'étude des alcaloïdes et des glucosides. Il ont préconisé l'emploi de l'**Epinoche** ; ils ont souligné l'importance d'utiliser des animaux de taille et de poids aussi identiques que possible, et de même sexe. Ils ont vérfié ensuite l'influence de la réaction, de la température et de la tension superficielle sur l'activité des toxiques pour les poissons.

P. DUQUENOIS (34), a utilisé la méthode précédente pour une étude de la physiologie de la résine de chanvre indien. Ses résultats viendront confirmer ceux des précédents auteurs.

F. GUEYLARD et M. DUVAL (45), à la même époque, ont étudié l'action toxique de divers acides (acétique, propionique, lactique, phosphorique) sur les **Epinoches** (Gasterosteus aculeatus).

M. TIFFENEAU (77), a, avec plusieurs collaborateurs, entrepris des recherches concernant les modifications apportées à l'activité d'une série d'hypnotiques par la substitution de divers radicaux de leur formule, et les rapports entre la solubilité et les propriétés physiologiques de ces hypnotiques. Ces auteurs ont utilisé des **Gobius, Carassius** et **Phoxinus** comme réactif biologique..

WASICKY (82) et J. BECKER, ont mis en évidence l'avantage de l'emploi de ces animaux pour l'essai des drogues anthelminthiques. Ils ont étudié l'activité de la fougère mâle et du chénopodium sur les genres **Gobius, Carassius** et **Phoxinus.**

P. REGNARD et de nombreuses années après lui, R. ADAMS, E. K. RIDEAL, puis W. B. BURNETT, R. L. JENTINS e E. E. DREGER (2), ont utilisé les poissons pourl'étude comparative de l'activité de divers anesthésiques locaux.

R. ADAMS, H. HECKEL (48) e O. A. BARNES (7), ont repris des essais similaires.

H. A. Mc GUIGAN (43), a préconisé la méthode de POWERS pour évaluer le pouvoir anesthésique d'une drogue sur le cyprin doré (Carassius carassius).

HAKAN RYDIN (47), a étudié l'action renforçatrice de l'effet narcotique de la cocaïne par le pyrogallol sur le **Gobius flavescens.**

BOYER (18), a étudié l'action de quelques arsénobenzènes. .

G. CARBONARO (19), a fait une étude comparative des activités de la cocaïne lévogyre et d'un stéréoisomère, la pseudococaïne dextrogyre ou psicaïne.

J. LEVY et R. HAMET (56), ont mis en évidence l'action favorisante de la réaction alcaline sur le pouvoir toxique d'un poison la téléphathine, alcaloïde du Yagé, sur le **Gobius lota** et le Gobius paganellus.

L. LENDLE (55), a aussi préconisé l'emploi de petits poissons **(silber horfen),** pour l'essai de substances narcotiques.

K. E. KARPENTER (20), a entrepris une étude détaillée de l'action toxique de sels de plomb sur les **anguilles** (Anguilla vulgaris), les **épinoches** (Gasterosteus aculeatus), les **vairons** (Phoxinus laevis) et les **poissons rouges** (Carassius aureatus).

E. BACHRACH (5), a publié quelques essais sur l'action combinée de la strychnine et de la morphine sur le système nerveux des **animaux marins.**

L. BINET, avec G. MORIN, A. ARNAUDET, H. CARDOT et V. BONNET (9), a mis en évidence, par des expériences de perfusion sur la tête isolée de poissons, l'influence des variations de la concentration en ions H^+ sur le fonctionnement des centres nerveux.

Des expériences sur le **Gobius lota** ont montré que les mouvements respiratoires peuvent reprendre sur un animal chez lequel ils s'étaient arrêtés depuis quelque temps, par ouverture de la bouche avec une pince dont on écarte les deux branches. C'est un réflexe labro-operculaire qui rappelle la respiration.

Ils ont ensuite étudié diverses substances pharmacologiques comme la caféine, capables d'exciter les centres respiratoires antérieurement inhibés par le chloroforme (10).

Ces expériences ont été également effectuées sur Gobius Lota; en voici le processus expérimental : si dans un réservoir contenant les poissons avec 200 cc. d'eau de mer, on ajoute 6,5 à 7,5 cc. d'eau de mer chloroformée à saturation, on note la perte d'équilibre des poissons et 15 à 25 minutes après, un arrêt respiratoire, et en général la mort.. Mais si on les met dans un bain caféiné (0,50 gr./litre), il y a reprise de la respiration et de l'équilibre. Après un séjour de 5 à 20 minutes dans cette solution, il y a survie des poissons si on les remet dans l'eau de mer simple.

D'autre part, si on soumet les poissons au courant électrique (110 volts), alternatif (25 périodes/seconde), on les voit devenir immobiles, ventre en l'air, présentant un arrêt respiratoire. Mais si la température est inférieure à 25°, et l'électrocution égale à 1 ou 2 minutes ; on observe une reprise irrégulière de la respiration avec mouvements faibles et irréguliers ; il n'y a pas reprise de l'équilibre et la mort survient en 11 minutes.

50 gobies soumis à ce traitement restent sur le dos puis meurent.

50 gobies soumis à ce traitement puis plongés dans de l'eau de mer caféinée à 0,50 % reprennent l'équilibre, leur respiration se fait plus ample et 5 heures après, leur survie est définitive.

L. BINET avec ZAMFIR (11), a montré la possibilité d'une accoutumance des poissons au tabac et à la nicotine.

« On laisse pendant 7 semaines des **cyprins dorés** en contact un jour sur deux avec 200 cc d'eau de rivière additionnée de macération de tabac. Celle-ci est obtenue en ajoutant 2 grammes de tabac à un litre d'eau ; la macération dure 24 heures pendant lesquelles elle est agitée plusieurs fois. Ce laps de temps écoulé, on filtre et le liquide obtenu est ajouté à l'eau des aquariums, d'abord dans une proportion de 7,5 % puis progressivement de 10, 15 et 22,5 %. Le liquide de macération est préparé chaque jour et après les 24 heures de contact avec le toxique, les poissons sont placés le jour suivant dans des réservoirs de grandes dimen-

sions, à eau courante. Après un entraînement progressif de 51 jours, on effectue les expériences comparatives.

Dans deux bocaux de même forme, contenant 600 cc d'eau de rivière antérieurement additionnée de 35 cc % de liquide de macération de tabac, on place 3 cyprins neufs et 3 cyprins « accoutumés ».

La température est de 14° 5 degrés des deux côtés. DEUX heures, dix minutes après le début de l'expérience, les 3 cyprins neufs sont morts alors que les accoutumés sont en vie.

Placés dans de l'eau de Seine ordinaire, ils survivent tous les trois. Si l'on augmente la concentration de l'eau en macération de tabac (40 % de l'eau du bocal) les poissons flottent tous immobiles, le ventre en l'air, après 2 heures 45 ; mais remis dans de l'eau de rivière, seuls les « accoutumés » se raniment et reprennent leur équilibre. Le remplacement de la macération par de la nicotine Poulenc aboutit aux mêmes résultats.

L. BINET, avec G. MORIN (12), a signalé l'influence de la température sur la sensibilité des poissons soumis à l'avertine, à la strychnine et à l'acide lactique.

A 36-38° C, le **Gobius lota** s'immobilise, ventre en l'air, puis sa respiration s'arrête. Il est réanimé si on le transporte dans un bain bicarbonaté. Il semble donc que la chaleur diminue la réserve alcaline des humeurs (solution à 2 ou 1 o/oo), car l'action est plus rapide à plus forte concentration.

L. BINET et Ch. JAULMES (13-14), ont étudié l'intoxication uranique chez les poissons et sa thérapeutique bicarbonatée. Ces expériences ont été faites sur le « **Carassius auréatus** ». Placés dans un bocal contenant 500 cc d'eau de source additionnée de nitrate d'urane au taux de 1 o/oo, les poissons paraissent d'abord parfaitement normaux. Peu à peu, au bout de 1 à 2 heures, les mouvements spontanés se ralentissent. Les poissons sont déséquilibrés, présentent quelques crises convulsives qui vont en s'espaçant et, finissent par rester immobiles en surface ou au fond du bocal, ne réagissant plus aux excitations mécaniques. Les mouvements respiratoires se ralentissent alors avant de s'arrêter.

Dans une solution au 1/2000, les symptômes sont les mêmes, mais la mort apparente survient un peu plus tard ; dans une solution au 1/4000, les poissons survivent plus de 48 heures.

Si l'on transporte ainsi des poissons intoxiqués et en état de mort apparente dans un aquarium contenant de l'eau de source, on ne constate aucune reprise des mouvements respiratoires, l'apnée et la flaccidité persistent, le poisson est bien mort.

Si l'animal est soustrait à l'action du toxique avant même l'état de mort apparente, l'intoxication progresse néanmoins peut-être plus vite.

Or, si l'on ajoute à la solution de nitrate de urane au 1/2000, du bicarbonate de Na, tous les poissons survivent si la concentration du bicarbonate est égale ou supérieure à 1/4000. Par contre, le bicarbonate ne protège pas les poissons si on l'emploie à titre préventif. L'injection dans la cavité générale a la même action que l'addition du produit dans l'eau ; elle parvient même à ranimer les individus en état de mort apparente..

Il convient de remarquer que l'acidité de la solution de nitrate d'urane n'est pour rien dans la génèse de l'intoxication, car des poissons placés dans une solution de même pH restent parfaitement normaux.

Le poisson réagit donc de la même façon favorable que le Mammifère au traitement bicarbonaté de l'intoxication uranique.

L. BINET et P. NICOLLE, ont ensuite effectué des recherches concernant l'action du chlorure de sodium sur la toxicité du chlorure mercurique, sur les **épinoches** (Gasterosteus aculeatus).

L. BINET et L. PEREL ont consacré leurs recherches à l'étude sur le vairon (**Phoxinus laevis**) du pouvoir anti-toxique du glutathion et du chlorhydrate de cystéine vis-à-vis du venin de cobra.Toutes ces expériences ont permis à L. BINET de conclure à l'utilité de l'expérimentation poursuivie sur le poisson.

KAWAMOTO (51), mit lui aussi en évidence les principales applications des poissons comme réactif biologique ; étude de toutes les substances solubles et diffusibles à travers les branchies dont la perméabilité a fait l'objet d'une étude de ANCEL KERP.

F. MERCIER et G. VALETTE (61), ont entrepris une étude comparative des actions anesthésiques de la cocaïne gauche et de la pseudococaïne droite sur les **épinoches** (Gasterosteus aculeatus).

W. A. GERSDORFF (39), utilisa le premier les **poissons rouges** (Carassius aureatus), pour l'étude de la toxicité de la roténone.

CHEVALLIER (23) et R. SIGALAS (73), avaient déjà utilisé des poissons pour l'étude des pyréthrines : **anguilles** (Anguilla vulgaris), **épinoches** (Gasterosteus aculaetus), **vairons** (Phoxinus laevis) et **poissons rouges** (Carassius aureatus).

D. J. VERDA et W. P. ELHARDT (80), ont proposé une nouvelle méthode permettant de caractériser l'état d'anesthésie chez les poissons.

W. BLUME (17), a fait des recherches concernant l'action sur ces animaux, de la strychnine injectée par voie intrapéritonéale.

G.M.F. CASSAIGNE (21), a apporté d'intéressantes précisions concernant l'influence de la réaction du milieu ambiant sur la physiologie des **poissons rouges** (Carassius aureatus), et cyprinidés.

J. DELGA (27), a étudié la toxicité et la pénétration des composés de l'arsenic chez les poissons.

G. VALETTE (79), a pour sa part, entrepris un travail très détaillé sur l'action toxique des sels biliaires et des savons de sodium pour les **épinoches** (Gasterosteus aculeatus), et sur l'action favorisante des savons sur la toxicité de la strychnine.

R. LHOTTE (58), a étudié la physiologie de jeunes **anguilles** appelées Civelles en fonction de la salinité du milieu dans lequel elles vivent.

Ch. ACHARD et L. BINET (1), ont étudié l'effet de l'hyposulfite de sodium dans l'intoxication par le cyanure de potassium. Ils ont utilisé des petites **carpes** d'étang (Cyprinus carpio) ; ces poissons plongés dans un bain de cyanure, meurent, alors que mis dans du cyanure additionné d'hyposulfite, ils ne présentent aucun trouble. Les carpes mises dans de l eau hyposulfitée puis lavées et plongées dans un bain de cyanure, supportent beaucoup mieux cette épreuve que les témoins. Des carpes intoxiquées par du cyanure, sont rappelées à la vie par des bains d'hyposulfite de Na.

NICLOUX (63), a étudié sur les poissons le mécanisme de l'intoxication par le gaz d'éclairage. Cet auteur bloquait par de l'oxyde de carbone la fonction respiratoire du sang de divers poissons : **carpes** (Cyprinus carpio), **brochets** (Esox lucius), **anguilles** (Anguilla vulgaris), en faisant barboter du CO dans l'eau de l'aquarium jusqu'à ce que le sang des poissons soit complètement oxycarboné.

Bien que leurs globules rouges soient incapables de transporter de l'oxygène, ces animaux survivaient, la quantité d'oxygène dissous dans le plasma étant suffisante pour les maintenir en survie. Si l'on remplace CO par du gaz d'éclairage, les poissons meurent. Un toxique autre que CO existe donc dans le gaz d'éclairage en quantité suffisante pour entraîner des accidents chez l'animal.

Ce corps est soluble dans l'eau comme le montre l'expérience suivante : on fait passer 19 litres de gaz très lentement, en 2 heures, dans deux flacons laveurs placés l'un après l'autre et contenant 750 cc d'eau de source ; on y met ensuite des poissons neufs. Ceux mis dans le premier flacon meurent, ceux du second survivent. L'eau du premier barboteur a donc arrêté le produit toxique. De quel corps peut-il s'agir ? Certainement pas de l'hydrogène sulfuré puisque les poissons ne sont pas incommodés dans l'eau d'un aquarium de 750 cc dans lequel on a fait barboter une quantité de SH_2 très supérieure à celle existant normalement dans 19 litres de gaz d'éclairage. Reste à envisager l'acide cyanhydrique que le gaz de ville renferme à doses très faibles de l'ordre de 0,10 milligrammes/litre.

C'est très probablement ce corps qui est en cause car le volume de gaz tuant sûrement les poissons est de 5 litres, ce qui correspond à la dose habituellement mortelle de CNK.

L. BINET et F. MARTINOT (15) ont montré l'action favorable de la caféine pour la réanimation du « **Carassius aureatus** » mis à sec pendant 3 heures.

L. BINET et F. BOURLIERE (16), ont étudié l'anatomie des poissons : « Les branchies des poissons offrent au physiologiste et au toxicologue un dispositif d'un très grand intérêt.

A leur niveau, les substances dans l'eau sont en contact étroit avec les capillaires artériels et une fois résorbées vont très rapidement toucher le système nerveux central puisque les vaisseaux efférents de l'appareil branchial aboutissent de suite aux racines aortiques. Celles-ci se réunissent en avant pour former le cercle artériel céphalique d'où naissent les artères de la tête. L'adjonction à l'eau de l'aquarium d'une quantité connue de substance à étudier est donc un moyen très simple de se rendre compte rapidement de certaines de ses propriétés physiologiques. Ce genre de recherches n'a d'ailleurs pas seulement un intérêt toxicologique ou pharmacologique ; il a permis de mieux comprendre un des aspects les plus inattendus de la physiologie des poecilothermes aquatiques, l'effet de groupe qui se manifeste à un moindre degré chez les formes terrestres et même chez les homéothermes. Trav. sur **épinoches.**

J. LEVY (57), a étudié le dosage biologique de certaines drogues médicamenteuses.

« Parmi les diverses drogues anthelminthiques utilisées en clinique, il en est certaines dont la préparation doit être soumise à un contrôle rigoureux, étant donné leur grande toxicité. Aussi de nombreux travaux ont-ils été effectués dans le but d'évaluer l'activité biologique de ces substances.

Les commissions internationales ont en particulier préconisé le contrôle biologique de la Fougère mâle. Il peut être effectué soit sur des vers de terre (**Lymbricus terrestris, Allolophora faetida**), par la méthode proposée par STRAUB, soit sur des petits poissons de 5 à 10 cm. de long (**Gobio, Carassius, Scardinius**), comme le demande KNAFFLLENZ en se basant sur les travaux de WASICKY.

On immerge les vers de terre ou les petits poissons dans une solution acqueuse d'extrait de fougère mâle saturée de magnésie, préparée à partir des bases de pétioles ou de rhizomes et l'on cherche la concentration minima qui amène la mort de tous les animaux en quelques heures.

Une solution acqueuse à 0,002 % soit 2 pour 100.000 d'extrait éthéré de fougère mâle doit amener la mort des vers de terre de grandeur moyenne ou de petits poissons de 5 à 10 cm. de longueur, alors qu'ils vivent dans une solution plus diluée titrant de 1/100.000 à 1/1.000.000.. »

E. BACHRACH (4-5), a montré que pour déterminer des toxicités relatives au moyen de **poissons de mer** d'une espèce déter-

minée, il faut opérer dans des vases de même forme, de même volume et fournir à chaque poisson un certain volume d'eau sous une hauteur fixée expérimentalement.

S. REBELLO, S. F. GOMEZ da COSTA et J. TOSCANO RICA (69), ont montré que les différents anthelminthiques ont sur les différents parasites de l'intestin de chien et de porc des diversités d'action dues à leur sensibilité diverse. De plus, ces auteurs ont montré qu'il n'y a pas de rapport entre la sensibilité des helminthes de l'intestin et celle des vers de terre et des **Gobius,** ce qui, évidemment diminue la valeur de l'sssai biologique effectué sur ces animaux, d'autant plus que les déterminations ne sont pas faites par rapport à un étalon.

R. SITRI (74), a fait l'étude comparative de l'action de divers anesthésiques locaux sur un organisme vivant. Elle a utilisé le « **Gasterosteus aculeatus** » pour étudier plus spécialement le chlorhydrate de cocaïne dans le but de mettre au point une technique susceptible d'être utilisée ultérieurement pour l'étude de l'action des anesthésiques locaux : cocaïne et succédanés synthétiques : novocaïne, tutocaïne, butelline, delcaïne, stovaïne, pantocaïne et percaïne.

Elle a montré que la température exerce une influence considérable sur le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne. Une élévation de température l'augmente très fortement, soit en augmentant la réceptivité des cellules sensibles soit en favorisant la pénétration. La réaction du milieu a aussi une grande importance sur la valeur de l'action anesthésique.

L'octivité du chlorhydrate de cocaïne dépend enfin de la concentration des solutions.

J. DELPHAUT (28), a fait de nombreuses expériences sur le « **Gambusia Holbrooki** ».

Lorsqu'il s'agit de comparer sommairement la toxicité de quelques produits, une technique et un appareillage inspirés des recherches de LOPEZ-LOMBA suffisent : les poissons sont répartis en groupes semblables comme taille et chaque poisson est placé dans un petit ballonnet contenant 20 cc de solution. Les ballonnets sont mis dans des cuves plates (type photographique).

FURST et CUTTING (38), ont utilisé le poisson combattant « **Betta splendens** » et le poisson de paradis « **Macropodus opercularis** », pour l'étude de drogues neuroleptiques et notamment de la chlorpromazine, de la lévopromazine, de l'acépromazine et de la réserpine.

HAGEMAN, TEILLON et VELU (46), ont étudié la toxicité de divers antibiotiques sur les **Lebistes.**

DOBYNS (32), et ses collaborateurs ont utilisé une sorte de vairon, le « **Fundulus heteroclitus** » qui vit dans les eaux saumâ-

tres, pour rechercher si le facteur hypophysaire exophtalmiant est ou non différent de la thyréostimuline ; en effet, ces espèces de poissons manifestent très facilement sous des conditions variées, des exophtalmies.

CANODELL et BARRAQUER (18), ont utilisé le « **Carassius aureatus** » pour des expériences analogues aux précédentes.

Y. A. FONTAINE (35), a fait de nombreuses expériences sur des **truites** (Trutta fario) à jeun depuis deux mois qui constituent un réactif sensible à la T.S.H.

BALLARD, DUFRENOY et PRATT (6), ont utilisé une pathie existant chez les poissons. Ils ont montré que la réaction galvanotropique anodique du **poisson rouge** pouvait être prise comme test de l'action neurotoxique des antibiotiques.

L'exposition des poissons à une concentration convenable de streptomycine accroît de façon marquée le courant seuil nécessaire pour produire le galvanotropisme anodique.

WALASZEK et ABOOD (81), ont pris comme critère d'activé des drogues sédatives, leur action inhibitrice sur le comportement batailleur du « **Betta splendens** ». La perte du comportement instinctif de combat ne s'accompagne pas du même comportement général, et les auteurs peuvent grouper la douzaine de corps qu'ils ont étudiés, en quatre catégories selon leur action sur l'attitude générale du poisson : les antihistaminiques, les barbuturiques ,la chlorpromazine, la réserpine et le méprobamate.

CERLETTI et BERDE (22), ont montrée l'effet du LSD 25 chez le « **Lebistes reticulatus** » poisson d'aquarium très commun. Les poissons plongés dans une solution contenant quelques milligrammes de LSD 25, présentent une coloration plus foncée visible sur la nageoire dorsale.

Au CODEX 1949 : utilisation des poissons pour le dosage des Pyréthrines chez le Chrysanthème insecticide ou Pyrèthre de Dalmatie : Chrysanthemum. Cinerariaefolium. Composés-Radiées.

On plonge dans le liquide d'extraction de la plante séchée maintenu à la température de 15 à 20°, cinq cyprins dorés (**Carassius** aureatus) d'un poids moyen de 5 gr. Ces animaux devront présenter dans un délai maximum de 3 minutes de l'incoordination motrice caractérisée par des troubles de l'équilibre et de la nage.

D'autre part les poissons sont aussi utilisés pour faire des recherches sur les hormones génitales : Une lamproie de petite taille plongée dans un bain d'urine diluée 1/3 de femme enceinte. On note une modification de l'appareil génital : accroissement des ovocystes. Cela peut servir pour des dosages biologiques : parure de noces, etc...

Nombreux sont donc les auteurs qui ont utilisé les poissons dans l'intention d'étudier les effets toxiques de certains produits ou d'en déceler la présence.

La rapidité de la réponse fournie par le poisson, et la possibilité d'opérer sur un grand nombre d'individus en font donc encore de nos jours un moyen d'étude précieux des différents toxiques et autres substances.

CLASSIFICATION DES POISSONS

AGNATHES

CYCLOSTOMES : Lamproie
(Marsipobranches) Myxine.

POISSONS GNATHOSTOMES

CHONDRICHTYENS (Elasmobranches et Plagiostomes)

SELACIENS : Griset, Requin de Port-Jackson, Roussette, Requin-Baleine, Requin-Marteau, Requin-Bleu, Milandre, Emissole, Touille, Requin-Renard, Requin-Blanc, Pèlerin, Requin-Taureau, Aiguillat, Ange de mer, Guitare de mer, Poisson-scie, Raie, Torpille, Pastenague, Mourine, Raie-Cornue..

HOLOCEPHALES : Chimère.

CHOANICHTHYENS

CROSSOPTERYGIENS : Caelacanthe.
DIPNEUSTES : Barramunda, Lepidosirène, Protoptère.

OSTEICHTHYENS (Actinoptrygiens ou Téléostomes)

CHONDROSTEENS : Esturgeon, Spatule.
HOLOSTEENS : Lepidostée, Amie, Polyptère.

TELEOSTEENS :

ISOSPONDYLES : Hareng, Sprat, Sardine, Anchois, Tarpon, Alose, Saumon, Truite, Omble-Chevalier, Ombre, Eperlan.

OSTARIOPHYSAIRES :	Carpe, Goujon, Tanche, Bouvière, Gardon, Ablette, Chevaine, Brème, Loche, Poisson-Chat, Gymnote.
HAPLOMES :	Brochet, Cyprinodon, Anableps, Aurin.
APODES :	Anguille, Congre, Murène.
PERCESOCES :	Prêtre, Mulet, Lançon, Balaou, Orphie, Exocet.
CASTOSTEOMES :	Epinoche, Epinochette, Bécasse, Syngnathe, Entelure, Nérophis, Hippocampe.
ANACANTHINIENS :	Morue, Eglefin, Tacaud, Capelan, Merlan, Lieu, Colin, Merlu, Lingue, Motelle, Lote.
HETEROSOMES :	Barbue, Turbot, Limande, Fletan, Plie, Sole, Flet.
TAENIOSOMES :	Regalec, Trachyptère.
PERCOMORPHES :	Serran, Maigre, Corbeau, Saint-Pierre, Dorade, Poisson-Perroquet, Poisson-Papillon, Rouget-Barbet, Vieille, Coquette, Maquereau, Thon, Chinchard, Voilier, Espadon, Gobie, Periophtalme, Rémora, Rascasse, Chabot, Cycloptère, Grondin, Blennie, Goyelle, Loup, Vive, Dragonnet, Dactyloptère, Porte-Ecuelle, Perche, Combattant, Scalaire, Chatboisseau, Cagnette, Gobie-Lotte.
PEDICULATES :	Baudroie, Ceratias.
PLECTOGNATES :	Poisson-Coffre, Poisson-Globe, Poisson-Porc-Epic, Poisson-Lune.

(*Traité de Zoologie de* P. GRASSE: « *Les Poissons* », tome XIII)

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Comme poisson d'expérience nous avons choisi le « Gambusia Holbrooki », espère de poissons originaires des eaux douces d'Amérique et qui se nourrissent presque exclusivement de larves de moustiques (mosquito-fish). Cette espèce a été acclimatée en Europe pour la destruction des anophèles propagateurs du paludisme, ainsi que l'espère « Gambusia Affinis ». Son approvisionnement est relativement facile car il vit dans nos rivières et étangs et plus particulièrement dans l'étang de Vaccarès situé à proximité de Marseille.

C'est un poisson de petite taille, de 20 à 30 millimètres environ ; son poids est de 75 à 130 milligrammes. Il est de couleur grisâtre. Cette espèce s'adapte sans inconvénient à la vie dans les aquariums ; il est d'autre part facile d'en conserver un grand nombre au laboratoire, ce qui permet d'être sûr d'utiliser des poissons de même provenance et de mode de vie identique pour une même série d'expériences.

Au point de vue zoologique, ce sont des Téléostéens, faisant partie de l'ordre des Cyprinodontiformes, familles des Poeciliidae.

DULZETTO (1930) signale pour cette espèce un repos sexuel hivernal. C'est un poisson d'eau douce tropicale et inter-tropicale dont l'activité génitale peut être à peine interrompue ou seulement ralentie au cours de la période froide ou peu ensoleillée.

BERNEY et ANSON (1921) établissent que les Gambusia ont trois portées annuelles d'importance décroissante. Puis repos sexuel d'octobre à mars. (Traité de Zoologie de P. GRASSE « Les poissons » - tome XIII, pages 1608-1797).

*
* *

Nos poissons ont été conservés au laboratoire dans de grands bacs en béton à eau courante, faisant office d'aquariums. Nous avons toujours pris soin de laisser les poissons « nouveaux-venus » une semaine au laboratoire avant de les utiliser ; en effet les travaux de GOLDSMITH ont montré qu'une acclimatation de quelques jours était nécessaire. Nous avons eu soin d'autre part, de ne pas utiliser des poissons ayant séjourné trop longtemps au laboratoire car nous avons remarqué que la mortalité dans les bacs augmentait avec le temps.

Leur nourriture était constituée par des daphnies mortes, poudre pour poissons fournie par le commerce. Nous avons pu constater que les Gambusia peuvent vivre plusieurs jours sans nourriture (peut-être par pollution croissante de l'eau) et nous avons évité un excès de nourriture qui augmentait la mortalité.

Nous avons effectué nos essais dans des petits ballons de 50 cc de contenance où les poissons peuvent vivre 2 et 3 jours dans 35 cc d'eau distillée. La surface d'aération est suffisante et la quantité d'eau assez grande pour que le poisson puisse nager librement.

Les petits ballons étaient en verre Pyrex ; nous avons fixé à 35 cc le volume de solution à essayer, volume dans lequel nous n'avons immergé qu'un seul poisson. Dimensions des ballons :

3 cm de diamètre d'ouverture.
6 cm de haut,

Nous avons tout d'abord fait toute une série d'expériences sur des poissons témoins pour pouvoir mettre au point notre protocole expérimental et pour nous rendre compte plus facilement ensuite de l'effet produit sur les poissons par les solutions essayées.

De cette façon, nous nous sommes rendus compte que les poissons peuvent vivre 24 heures et plus sans dommages dans l'eau distillée.

Nous avons aussi constaté que dans les limites de poids de 75 à 130 milligramme, celui-ci ne paraît pas influer sur la durée de survie à l'air du poisson.

Nos essais ont consisté à immerger des poissons dans des solutions de divers médicaments pendant 24 heures, à l'obscurité.

Nous pouvons aussi considérer comme nulles les variations de température au cours de l'année car chaque produit a été essayé dans un laps de temps assez court, pendant lequel la température ne variait que de 1 à 2 degrés au maximum.

D'autre part, pour unifier la température dans nos petits ballons nous les plongions dans des cuves photographiques à fond plat remplies d'eau, pendant toute la durée de l'expérience.

Ayant constaté sur la série préliminaire des témoins que le sexe du poisson n'a aucun effet sur sa durée de survie, nous n'avons pas considéré ce facteur dans la suite des expériences. Nous avons cependant évité d'utiliser les femelles prêtes à pondre, reconnaissables à leurs paquets d'œufs noirs.

Pour éliminer au maximum les causes d'erreurs dues aux saisons, à la température, à l'eau distillée et à la provenance des poissons, nous avons par la suite effectué des essais parallèles sur des témoins et sur les poissons traités.

Le processus expérimental fut suivi identiquement pour chaque produit essayé. Nous nous sommes d'abord appliqués à rechercher la dose toxique du produit en commençant nos expériences par une concentration quelconque.

Nous avons ensuite continué les essais en employant des concentrations de plus en plus faibles pour étudier l'effet du produit sur la durée de survie à l'air du poisson.

Pour chaque concentration donnée, nous avons immergé les poissons dans un bain de 35 cc pendant 24 h. à l'obscurité.

Au bout de 24 heures, nous notions le nombre de morts ; quant aux vivants, nous les sortions un à un de leur bain médicamenteux. Nous les séchions soigneusement entre deux feuilles de papier filtre puis nous les mettions chacun dans une boîte de Pétri. A l'aide d'une loupe montée, nous les examinions attentivement pour noter exactement le moment où ils cessaient de vivre, après avoir noté le moment où nous les sortions de leur bain.

En général les poissons commençaient à se débattre, faisant de grands sauts en donnant des coups de queue sur le fond de la boîte. Quand ils se calmaient, nous les mettions sur le dos de façon à bien voir le moindre mouvement des ouïes ou de la bouche L'expérience nous a montré qu'il ne fallait d'ailleurs pas toujours se fier à ces mouvements car leur absence ne signifiait pas forcément que le poisson était mort. Quelquefois aussi, nous pincions la queue du poisson car c'est la partie la plus sensible de ces animaux, où les réflexes sont le plus longtemps conservés.

De toute façon, pour le terme de nos expériences, nous ne nous sommes fiés à aucun processus cité ci-dessus.

Nous avons mis au point une technique personnelle nous permettant de situer avec le maximum de précision le moment de la mort du poisson. .Pour cela, nous avons travaillé sans cesse à la lumière électrique pour examiner les poissons : nous nous sommes aperçu que les petites écailles placées sous la bouche du poisson couché sur le dos, reflètaient la lumière comme de petits miroirs. Lorsque le poisson respire, il est très facile de s'en rendre compte : une petite lampe semble s'éclairer et s'éteindre périodiquement sous la bouche du poisson jusqu'à la mort certaine.

Le poisson étant mort, nous le mesurions et nous notions sa longueur en millimètres. Ensuite nous le pesions aussitôt pour empêcher qu'il se déshydrate, ce qui aurait faussé son poids.

Donc chaque jour, pour une concentration donnée d'un produit, étudié, nous avons pu comparer les temps de survie observés pour les poissons traités, avec les temps de survie obtenus pour les témoins du jour.

Nous avons fait la moyenne des temps de survie des poissons traités par la même concentration de produit ; nous avons fait aussi la moyenne des temps de survie obtenus avec les témoins.

De cette façon, nous avons pu comparer les résultats obtenus chaque jour et nous rendre compte de l'effet produit par le médicament essayé à chaque concentration.

Nous avons donné un pourcentage de survie pour chaque concentration des produits étudiés, et pour chaque groupe de poissons, utilisés pour une même concentration. Nous n'avons donc pas cherché à donner un résultat global pour chaque produit, mais nous avons voulu montrer en détail la variation de survie obtenue à chaque concentration, pour chaque groupe de poissons.

Pour pouvoir ensuite comparer entre elles les actions des différents produits, nous avons pris le pH de quelques substances aux concentrations les plus actives sur la survie. Nous avons pu constater que le Véronal, qui est le plus actif, a le plus grand pH ; sans doute le pH a-t-il une action quelconque sur la survie, mais nous ne nous l'expliquons pas.

pH des solutions des différentes substances, aux concentrations les plus actives sur la survie :

Substances	Concentrations	pH
Véronal	1/2500	8,55
Amytal	1/30000	7,5
Evipan	1/10000	7,3
Lobeline	1/125000	6,9
Coramine	1/10000	6,3
Digitaline	1/200000	6,3
Heptamyl	1/25000	6,6
Largactil	1/650000	6,4
Mégimide	1/100000	6,5
Narconumal	1/100000	7,3
Gardénal	1/75000	7,1
Caféine	1/30000	6,25
Sulfate de strychnine	1/150000	6,3
Bicarbonate de Na	1/1000	8,05

Nous nous sommes donc proposés de mettre au point la technique expérimentale exposée ci-dessus, et d'étudier les effets de diverses substances actives sur le système nerveux central : Tableau II.

Le choix de ces substances a été forcément limité, car il existe un nombre illimité de médicaments ; nous nous sommes donc efforcés de choisir des produits appartenant à différents groupes pharmacologiques, anciens et récents, susceptibles d'agir dans un sens nouveau.

Les substances ont été utilisées aux concentrations initiales et finales indiquées pour chacune d'elles (elles sont rangées par ordre d'expérimentation) :

	De	à
Sulfate de spartéine (alcaloïde)	1/200	1/1000
Caféine (triméthyl 1.3.7. dioxy 2.6. purine)	1/500	1/50000
Coramine (Nikéthamide)	1/1000	1/12500
Lobéline (alcaloïde)	1/10000	1/150000
Solucamphre (Camphosulfonate) (camphre soluble dans l'eau)	1/500	1/1500
Cardiazol (Pentétrazole)	1/500	1/12500
Maxiton (Dexamphétamine) (tartrate de phényl 1. amino 2. propane, dextrogyre)	1/500	1/20000
Sulfate de strychnine (alcaloïde)	1/5000	1/200000
Cocaïne (méthyl Bz ecgonine)	1/2500	1/150000
Soluphyline (chlorhydrate de diéthylamino-éthyl théophylline)	1/500	1/150000
Mégimide (Bémégride) (B éthyl, B méthyl glutarimide : 50 mg de soluté chloruré isotonique q. s. p. 10 cc)	1/1000	1/200000
Ortédrine (Amphétamine) (sulfate de phényl 1. amino 2. propane)	1/1000	1/150000
Gardénal (Phénobarbital) (acide phényl éthyl barbiturique)	1/500	1/150000
Véronal (Barbital) (diéthyl barbiturique)	2/100	1/20000
Amytal (Amobarbital) (éthyl isoamyl barbiturique)	1/500	1/100000
Narconumal (allyl isopropyl N méthyl barbiturique)	1/1000	1/150000
Evipan (Hexobarbital, Privénal) (méthyl cyclo hexényl N méthyl barbiturique)	1/1000	1/150000
Digitaline (alcaloïde)	1/50000	1/500000
Largactil (Chlorpromazine)	1/500	1/1000000
Heptamyl (Heptaminol) (chlorhydrate d'amino 2. méthyl 6. heptanol 6.)	1/250	1/1000000

TABLEAU II

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS UTILISÉS

1° HYPNOTIQUES

Phénobarbital (Gardénal)
Barbital (Véronal)
Amobarbital (Amytal)
Narconumal
Hexobarbital (Evipan)

2° STIMULANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Strychnine
Bémégride (Mégimide)
Cocaïne
Amphétamine (Ortédrine)
Dexamphétamine (Maxiton)
Pentétrazole (Cardiazole)

3° ANALEPTIQUES CARDIO-RESPIRATOIRES

Camphosulfonate (Solucamphre)
Nikéthamide (Coramine)
Caféine
Lobéline
Spartéine

4° CARDIOTONIQUES

Digitaline
Soluphyline
Heptaminol (Heptamyl)

5° NEUOPLEGIQUE

Chlorpromazine (Largactil)

TROISIEME PARTIE

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Dans le tableau n° III nous résumons les résultats obtenus dans les conditions expérimentales décrites.

Les résultats partiels qui se réfèrent à chaque substance utilisée ,sont reportés dans les tableaux suivants.

Le nombre de poissons utilisés pour l'étude de chaque produit a été d'environ 50, ce qui fait un total de 1000 pour l'ensemble des travaux.

Nous avons employé 3 poissons par dose en général ; cependant, lorsque le résultat de l'expérience nous paraissait douteux, nous avons employé 6 poissons et quelquefois plus, pour une même dose.

Expression des résultats :

1°Dans le tableau récapitulatif, chaque petite croix rouge +, désigne un poisson mort au cours de l'expérience. D'autre part, nous avons désigné par ↑, toute augmentation du temps de survie ; et par ↓, toute diminution du temps de survie.

V : abréviation du mot vivant, en ce qui concerne les témoins.

2° Dans les tableaux où sont reportés les résultats partiels, les nombres positifs écrits en rouge représentent une augmentation de survie, alors que les nombres négatifs écrits en noir, désignent les diminutions de survie.

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

TABLEAU RECAPITULATIF III

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		SULF. SPARTEINE		
1/200	2	+ +	V	toxique
	4	+ + + +	V	—
1/500	2		V	↓ survie
	8	+ + +	V	↓ survie
1/750	3		V	↓ survie
	4		V	↓ survie
	4		V	↑ survie
1/1.000	3		V	toxique
	3		V	↓ survie
		CAFEINE		
1/500	3	+ + +	V	toxique
1/750	3	+ + +	V	toxique
1/1.000	3	+ + +	V	toxique
1/1.500	3	+ + +	V	toxique
1/2.000	3	+ + +	V	toxique
1/3.000	3	+ + +	V	toxique
1/4.000	3	+ + +	V	toxique
1/5.000	3	+ + +	V	toxique
1/7.000	3		V	↓ survie
1/10.000	3		V	↓ survie
	3	+ +	V	↓ survie
1/12.000	3	+ +	V	↓ survie
1/20.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/30.000	2		V	↑ survie
	6		V	0 effet
1/40.000	6		V	↑ survie
	6		V	↓ survie
1/50.000	2	+	V	↑ survie
	6		V	↓ survie
	3		V	↑ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		CORAMINE		
1/10.00	6	+ +	V	↑ survie
1/2.000	3		V	↑ survie
	10	+	V	↓ survie
	7		V	↑ survie
1/3.000	3		V	↑ survie
1/5.000	3		V	↑ survie
	7		V	↑ survie
1/10.000	7		V	↑ survie
1/12.500	3		V	↓ survie
		LOBELINE		
1/10.000	3	+ + +	V	toxique
1/50.000	3	+	V	↓ survie
1/100.000	2	+	V	↓ survie
	3	+	V	↓ survie
	3		V	0 action
1/125.000	2		V	↓ survie
	2		V	↑ survie
	6		V	↑ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
		SOLUCAMPHRE		
1/500	5		V	↑ survie
1/750	5		V	↑ survie
1/1.000	5		V	↑ survie
1/1.500	3		V	↓ survie
		CARDIAZOL		
1/500	5	+ + + + +	V	toxique
1/750	5	+ + + + +	V	toxique
1/1.000	5	+ + + + +	V	—
1/2.000	3	+ + +	V	—
1/4.000	3	+	V	—
1/5.000	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/7.000	3	+ +	V	↓ survie
1/10.000	3	+	V	↓ survie
	3	+ +	V	↓ survie
	5		V	↑ survie
	4		V	↑ survie
	4		V	↑ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		CARDIAZOL (suite)		
1/12.500	3	+	V	↓ survie
	5		V	↑ survie
	4		V	↑ survie
	4		V	↑ survie
		MAXITON		
1/500	5	+ + + + +	V	toxique
1/1.000	5	+ + + + +	V	toxique
1/2.000	5	+ + + + +	V	—
1/5.000	5	+ +	V	↓ survie
1/10.000	5	+ +	V	↓ survie
1/12.500	5	+ +	V	↑ survie
1/15.000	6		V	↑ survie
	5		V	↑ survie
1/20.000	3		V	↑ survie
		SULF. STRYCHNINE		
1/5.000	3	+ + +	V	toxique
1/10.000	3	+	V	↓ survie
1.15.000	3		V	↓ survie
1/20.000	3		V	↓ survie
1/30.000	3		V	↓ survie
1/40.000	3		V	↓ survie
	3	+ +	V	↓ survie
	3	+ +	V	↓ survie
1/50.000	3		V	↓ survie
	3	+ +	V	↓ survie
	3	+ +	V	↑ survie
1/100.000	4		V	↑ survie
	8		V	↑ survie
	10		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
	6		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
1/200.000	3		V	↑ survie
	3	+ + +	V	toxique
	3	+ + +	V	toxique

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		COCAINE		
1/2.500	3	+ + +	V	toxique
1/5.000	3		V	↓ survie
1/10.000	3		V	↓ survie
1/15.000	3		V	↓ survie
1/25.000	3		V	↑ survie
1/50.000	6		V	↑ survie
	6		V	↓ survie
1/100.000	6		V	↑ survie
	6		V	↓ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
		SOLUPHYLINE		
1/500	3		V	↓ survie
1/1.000	3		V	↓ survie
1/2.000	3		V	↓ survie
1/2.500	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/5.000	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/10.000	3		V	↑ survie
1/25.000	3		V	↑ survie
1/50.000	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/100.000	3		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
		MEGIMIDE		
1/1.000	3	+ + +	V	toxique
1/2.000	3	+ + +	V	—
1/4.000	3	+ + +	V	—
1/10.000	3	+ + +	V	—
1/25.000	3	+	V	↓ survie
	3	+	V	↑ survie
	3	+	V	↓ survie
1/50.000	3		V	↑ survie
	3	+	V	↓ survie
	3	+	V	↓ survie
1/100.000	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
1/150.000	3		V	↑ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		MEGIMIDE (suite)		
	3	+ +	V	↑ survie
	3		V	↓ survie
	3	+	V	↓ survie
	3		V	0 effet
1/200.000	3		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
		ORTEDRINE		
1/1.000	3	+ + +	V	toxique
1/10.000	3	+	V	↑ survie
	3	+	V	↓ survie
1/25.000	3		V	↓ survie
1/50.000	3	+	V	↓ survie
	3		V	↓ survie
1/100.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
		GARDENAL		
1/500	3	+ + +	V	toxique
1/1.000	3	+ +	V	↓ survie
1/2.500	3		V	↓ survie
1/5.000	3		V	↑ survie
1/10.000	3		V	↓ survie
1/15.000	3		V	↓ survie
1/30.000	3		V	↑ survie
1/50.000	3		V	0 effet
1/75.000	3		V	↓ survie
1/100.000	3		V	↓ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
		VERONAL		
2/100	3	+ + +	V	toxique
1/250	3		V	↑ survie
1/100	3		V	↑ survie
1/500	3		V	↑ survie
1/1.000	3		V	↑ survie
1/2.500	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/5.000	3		V	↑ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		VERONAL (suite)		
	3		V	0 effet
1/10.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/20.000	3		V	↑ survie
		AMYTAL		
1/500	3	+ + +	V	toxique
1/1.000	3	+ + +	V	—
1/2.500	3	+ + +	V	—
1/5.000	3	+ + +	V	—
1/10.000	3	+ + +	V	—
1/20.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/30.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/50.000	3		V	↓ survie
	3		V	↑ survie
		NARCONUMAL		
1/1.000	3	+ + +	V	toxique
1/2.500	3	+ + +	V	—
1/5.000	3	+ + +	V	—
1/10.000	3	+ + +	V	—
1/20.000	3		V	↓ survie
1/30.000	3	+ +	V	↑ survie
1/40.000	3		V	↑ survie
1/50.000	3		V	↑ survie
	3	+ +	V	↓ survie
1/75.000	6		V	↑ survie
1/100.000	6		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/125.000	3		V	↑ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
		EVIPAN		
1/1.000	3	+ + +	V	toxique
1/2.500	3	+ + +	V	—
1/5.000	3	+ + +	V	—
1/10.000	3	+ + +	V	—
1/20.000	3	+ + +	V	—
1/30.000	3	+ +	V	↓ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
		EVIPAN (suite)		
1/40.000	3		V	↑ survie
	3	+	V	↓ survie
1/50.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/100.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
1/150.000	3		V	↑ survie
	3		V	↑ survie
		LARGACTIL		
1/500	3	+ + +	V	toxique
1/5.000	3	+ + +	V	—
1/10.000	3	+ + +	V	—
1/20.000	3	+ + +	V	—
1/50.000	3	+ + +	V	—
1/100.000	3	+ + +	V	—
1/200.000	3	+ + +	V	—
1/350.000	3	+ + +	V	—
	3	+ +	V	toxique
1/500.000	3		V	↓ survie
	3		V	↓ survie
1/650.000	3		V	↓ survie
1/1.000.000	3		V	↓ survie
		HEPTAMYL		
1/250	3		V	↓ survie
1/500	3		V	—
	3		V	—
	3		V	—
1/1.200	6		V	—
1/2.500	3		V	↑ survie
	3		V	↓ survie
1/5.000	3		V	—
	3		V	—
	3		V	0 effet
1/25.000	6		V	↓ survie
	3		V	0 effet
1/50.000	3		V	↓ survie
	3		V	—
	3		V	↑ survie
1/100.000	3		V	↓ survie

Concentration	Essais	Morts	Témoins	Résultats
	HEPTAMYL (suite)			
1/250.000	3		V	↓ survie
	3		V	0 effet
1/375.000	3		V	↓ survie
1/500.000	3		V	—
	3		V	—
1/1.000.000	3		V	↓ survie
	DIGITALINE			
1/50.000	3	+ + +	V	toxique
	3	+ + +	V	—
1/100.000	3	+	V	↓ survie
1/150.000	3		V	↓ survie
	3		V	—
1/200.000	3		V	—
	3		V	—
1/500.000	3		V	—
	3		V	—
	3		V	—

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				VERONAL sodé		
2/100	3	+ + +	24			toxique
1/250	3	17 16 16	23	16' 20''	12' 45''	+26'9 %
1/100	3	17 14 16	23	15' 40''	12' 45''	+20,4 %
1/500	3	17 20 19	22	18' 40''	16' 30''	+12,8 %
1/1.000	3	16 20 22	20	19' 20''	14' 30''	+31,4 %
1/2.500	3	24 20 19	20	21'	14' 30''	+44,05%
	3	20 21 18	18	19' 40''	14'	+38,5 %
1/5.000	3	25 19 21	20	21' 40''	14' 30''	+49,6 %
	3	14 13 15	18	14'	14'	0 effet
1/10.000	3	19 19 20	20	19' 20''	14' 30''	+31,4 %
	3	16 15 19	18	16' 40''	14'	+17,1 %
1/20.000	3	17 19 22	20	19' 20''	14' 30''	+31,4 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			AMYTAL			
1/500	3	+ + +	24			toxique
1/1.000	3	+ + +	—			—
1/2.500	3	+ + +	—			—
1/5.000	3	+ + +	—			—
1/10.000	3	+ + +	—			—
1/20.000	3	15	24	18'	14'	+ 28,5 %
		21				
		18				
	3	+	24	17'	13' 45''	+ 23,4 %
		17				
		17				
1/30.000	3	17	24	17' 40''	14'	+ 24,2 %
		19				
		17				
	3	18	24	17'	13' 45''	+ 23'4 %
		17				
		16				
	3	+	18	26'	14'	+ 85,6 %
		24				
		28				
1/50.000	3	13	24	12' 20''	13' 45''	— 9,2 %
		10				
		14				
	3	27	20	27' 20''	19' 40''	+ 38,1 %
		26				
		29		25'	19' 40''	+ 26,7 %
1/100.000	3	27	20			
		23				
		25				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			EVIPAN			
1/1.000	3	+ + +	24			toxique
1/2.500	3	+ + +	—			—
1/5.000	3	+ + +	—			—
1/10.000	3	+ + +	—			—
1/20.000	3	+ + +	—			—
1/30.000	3	+ + 13	24	13'	14'	— 7,1 %
1/40.000	3	16 15 16	24	15' 40"	14'	+10 %
	3	+ 14 10	24	12'	12' 40"	— 3,2 %
1/50.000	3	17 15 13	24	15'	14'	+ 7,1 %
	3	18 11 19	24	16'	12' 40"	+25,8 %
	3	14 18 14	18	15' 20"	13' 20"	+15,1 %
1/100.000	3	17 13 15	24	15'	14'	+ 7,1 %
	3	15 22 15	24	17' 20"	12' 40"	+35,4 %
	3	16 15 15	18	15' 20"	13' 20"	+15,1 %
1/150.000	3	17 12 17	24	15' 20"	14'	+ 8,5 %
	3	14 15 12	24	13' 40"	12' 40"	+ 8,06%

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				LOBELINE		
1/10.000	3	+ + +	19			toxique
1/50.000	3	+ 5 7	18	6′	15′	—60 %
1/100.000	2	+ 12	19	12′	23′	—47,8 %
	3	+ 15 11	19	13′	17′	—23,9 %
	3	17 16 15	19	16′	16′	0 effet
1/125.000	2	15 9	19	12′	17′	—29,4 %
	2	20 28	19	24′	16′	+50 %
	6	10 15 16 16 18 18	18	15′ 30″	12′	+27,5 %
1/150.000	3	28 23 25	20	25′ 20″	19′ 40″	+27,8 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				CORAMINE		
1/1.000	6	+ +	18	16' 30"	16'	+ 1,8 %
		13				
		15				
		11				
		17				
1/2.000	3	25	18	21'	18'	+ 16,6 %
		20				
		18				
	10	+	19	16' 26"	19'	— 12,3 %
		12				
		13				
		13				
		18				
		22				
		17				
		21				
		14				
		18				
	7	17	16	16' 08"	14' 20"	+ 10,5 %
		16				
		15				
		14				
		20				
		16				
		15				
1/3.000	3	16	18	18' 40"	15'	+ 22,6 %
		24				
		16				
1/5.000	3	17	19	15' 20"	14'	+ 8,5 %
		12				
		17				
	7	18	20	18'	15'	+ 20 %
		15				
		20				
		19				
		22				
		17				
		15				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			CORAMINE (suite)			
1/10.000	7	17 20 19 24 18 20 19	20	19' 34"	15'	+28,9 %
1/12.500	3	22 18 18	20	19' 20"	19' 40"	— 1,03%
			SOLUCAMPHRE			
1/500	5	15 15 17 23 21	20	18' 12"	16' 20"	+ 9,3 %
1/750	5	18 20 27 24 20	20	21' 48"	16' 20"	+32,5 %
1/1.000	5	+ 21 23 22 28	20	23' 30"	16' 20"	+43,8 %
1/1.500	3	18 20 18	20	18' 40"	19' 40"	— 5,1 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				ORTEDRINE		
1/1.000	3	+ + +	21			toxique
1/10.000	3	+	21	12' 30"	12' 20"	+ 0,8 %
		11				
		14				
	3	+	20	11'	16' 20"	—32,09%
		10				
		12				
1/25.000	3	5	20	9'	16' 20"	—44,4 %
		12				
		10				
1/50.000	3	+	21	9' 30"	12' 20"	—20,4 %
		7				
		12				
	3	16	20	14' 40"	16' 20"	— 8,6 %
		13				
		15				
1/100.000	3	12	21	12' 40"	12' 20"	+ 1,6 %
		14				
		12				
	3	15	20	17' 20"	16' 20"	+ 6,1 %
		17				
		20				
	3	15	21	14' 40"	14' 30"	+ 0,6 %
		14				
		15				
1/150.000	3	20	21	19' 20"	14' 30"	+31,4 %
		17				
		21				
	3	21	22	19' 40"	16' 30"	+37,4 %
		20				
		18				
	3	16	25	14' 20"	11' 20"	+26,7 %
		15				
		12				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			MAXITON			
1/500	5	+ + + + +	26			toxique
1/1.000	5	+ + + + +	—			—
1/2.000	5	+ + + + +	—			—
1/5.000	5	+ +	27	9' 40"	13' 30"	—26,3 %
		11				
		8				
		10				
1/10.000	5	+ +	24	11'	13' 30"	—17,2 %
		10				
		10				
		13				
1/12.500	5	+ +	24	14'	13' 30"	+ 2,2 %
		8				
		16				
		18				
1/15.000	6	15	23	16' 30"	10'	+62 %
		17				
		12				
		20				
		18				
		17				
	5	19	24	20' 24"	11' 15"	+81,5 %
		12				
		25				
		26				
		20				
1/20.000	3	26	20	22'	21' 20"	+ 1,8 %
		15				
		25				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				DIGITALINE		
1/50.000	3	+ + +	25			toxique
	3	+ + +	—			—
1/100.000	3	+	24	2'	14' 40''	—86,1 %
		2				
		2				
1/150.000	3	11	24	9' 20''	14' 40''	—36,1 %
		9				
		8				
	3	11	24	11'	14'	—21,4 %
		11				
		11				
1/200.000	3	12	24	12' 20''	14' 40''	—15,2 %
		11				
		14				
	3	11	24	11' 40''	14'	—17,7 %
		11				
		13				
1/500.000	3	12	24	11' 20''	14'	—17,1 %
		11				
		11				
	3	12	24	12' 40''	14'	— 8,5 %
		15				
		11				
	3	11	24	12' 40''	14'	— 8,5 %
		14				
		13				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				HEPTAMYL		
1/250	3	12 11 10	25	11'	13'	—15,3 %
1/500	3	11 13 13	25	12' 20''	13'	— 3,08%
	3	12 11 10	25	11'	11' 20''	— 1,7 %
	3	10 9 10	25	9' 40''	10' 20''	— 3,9
1/1.200	3	6 7 7	26	6' 40''	11' 20''	—39,2
	3	13 17 16	22	15' 20''	16'	— 2,5 %
1/2.500	3	10 12 12	26	11' 20''	10' 20''	+ 8,9 %
	3	13 8 10	25	10' 20''	13'	—18,4 %
1/5.000	3	11 11 11	25	11'	13'	—15,3 %
	3	13 13 10	25	12'	13'	— 7,6 %
	3	10 10 11	25	10' 20''	10' 20''	0 effet
1/25.000	3	6 12 10	26	9' 20''	13'	—26,1 %
	3	9 11 11	25	10' 20''	10' 20''	0 effet
	3	11 15 16	22	14'	16'	—12,5 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
HEPTAMYL (suite)						
1/50.000	3	7 10 12	25	9' 40"	13'	—24,6 %
	3	10 9 10	25	9' 40"	10' 20"	— 3,9 %
	3	24 14 12	22	16' 40"	16'	+ 2,5 %
1/100.000	3	10 8 12	26	10'	10' 20"	— 1,9 %
1/250.000	3	11 9 11	25	10' 20"	13'	—18,4 %
	3	10 10 11	25	10' 20"	10' 20"	0 effet
1/375.000	3	9 11 11	25	10' 20"	11' 20"	— 8,9 %
1/500.000	3	10 12 10	25	10' 40"	11' 20"	— 3,5 %
	3	10 10 9	25	9' 40"	10' 20"	— 3,9 %
1/1.000.000	3	9 8 10	25	9'	10' 20"	—10,7 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				LARGACTIL		
1/500	3	+ + +	25			toxique
1/5.000	3	+ + +	25			—
1/10.000	3	+ + +	25			—
1/20.000	3	+ + +	25			—
1/50.000	3	+ + +	26			—
1/100.000	3	+ + +	25			—
1/200.000	3	+ + +	25			—
1/350.000	3	+ + +	25			—
	3	+ +				—
		6				
1/500.000	3	5	25	4' 40''	11' 20''	—57,1 %
		5				
		4				
	3	6	25	6' 20''	10' 20''	—39,2 %
		7				
		6				
1/650.000	3	8	25	7' 40''	13'	—40 %
		7				
		8				
1/1.000.000	3	15	22	15' 40''	16'	— 1,25 %
		17				
		15				
				MEGIMIDE		
1/1.000	3	+ + +	20			toxique
1/2.000	3	+ + +	—			—
1/4.000	3	+ + +	—			—
1/10.000	3	+ + +	—			—
1/25.000	3	+	19	6'	14' 40''	—58,3 %
		5				
		7				
	3	+	24	18' 30''	18' 20''	+ 0,5 %
		19				
		18				
	3	+	24	13' 30''	14'	— 2,1 %
		13				
		14				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			MEGIMIDE (suite)			
1/50.000	3	17 18 16	19	17'	14' 40"	+13,1 %
	3	+ 16	24	13' 30"	18' 20"	—24,7 %
	3	11 + 10 12	24	11'	14'	—27,1 %
1/100.000	3	17 18 21	19	18' 40"	14' 40"	+27,7 %
	3	12 13 19	24	14' 40"	18' 20"	—18,6 %
	3	12 11 12	24	11' 40"	14'	—15,7 %
	3	19 17 16	25	17' 20"	20' 20"	—14,8 %
1/150.000	3	21 13 20	19	18'	14' 40"	+22,2 %
	3	+ + 21	24	21'	18' 20"	+13,1 %
	3	10 16 13	24	13'	14'	— 7,1 %
	3	+ 18 17	25	12' 30"	20' 20"	—37,1 %
	3	11 10 13	25	11' 20"	11' 20"	0 effet
1/200.000	3	14 15 16	25	15'	20' 20"	—25,8 %
	3	10 10 12	25	10' 40"	11' 20"	— 3,53%

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats

SULFATE DE SPARTEINE

1/200	2	+ +	21			toxique
	4	+ + + +	21			—
1/500	2	vv	22			—
	8	+ + +	22	13' 36''	20'	—31,2 %
		16				
		13				
		14				
		14				
		11				
1/750	3	16	22	18' 40''	19'	— 1,05 %
		21				
		19				
	4	25	19	22' 40''	25'	— 8,8 %
		21				
		22				
		23				
	4	29	18	23' 40''	20'	+ 17 %
		24				
		25				
		17				
1/1.000	3	25	21	23' 40''	24'	— 0,85 %
		22				
		24				
	3	26	18	23'	25'	— 8 %
		16				
		27				

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			SOLUPHYLINE			
1/500	3	16 11 12	17	13′	17′	—23,5 %
1/1.000	3	10 14 15	18	13′	17′	—23,5 %
1/2.000	3	12 15 15	18	14′	17′	—17,6 %
1/2.500	3	19 15 15	19	16′ 20″	12′ 20″	+32,7 %
	3	7 10 15	18	10′ 40″	17′	—36,4 %
1/5.000	3	14 17 15	19	15′ 20″	12′ 20″	+24′5 %
	3	17 17 13	18	15′ 40″	17′	— 7,05 %
1/10.000	3	15 13 14	19	14′	12′ 20″	+11,4 %
1/25.000	3	14 14 15	20	14′ 20″	13′ 40″	+ 2,9 %
1/50.000	3	15 17 16	20	16′	13′ 40″	+16,4 %
	3	16 15 12	18	14′ 20″	17′	—14,1 %
1/100.000	3	14 12 13	20	13′	13′ 40″	— 2,9 %
	3	19 12 7	18	12′ 40″	17′	—24,7 %
1/150.000	3	13 15 18	20	15′ 20″	13′ 40″	+10,4 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			CARDIAZOL			
1/500	5	+ + + +	20			toxique
1/750	5	+ + + +	—			—
1/1.000	5	+ + + +	—			—
1/2.000	3	+ + +	—			—
1/4.000	3	+	—			—
1/5.000	3	16 15 16	19	15' 40''	14' 20''	+ 8,4 %
	3	12 14 9	19	11' 40''	14' 20''	—16,9 %
1/7.000	3	+ + 12	20	12'	14' 20''	—15,5 %
1/10.000	3	+ 16 10	19	13'	14, 20''	— 8,4 %
	3	+ + 13	19	13'	14, 20''	— 8,4 %
	5	13 18 12 16 15	20	14' 48''	13'	+11,3 %
	4	14 16 17 14	23	15' 15''	12' 15''	+24,6 %
	4	14 14 19 17	23	15' 58''	14' 15''	+10,1 %
1/12.500	3	+ 12 9	19	10' 30''	14' 20''	—24,6 %
	5	15 11 14 17 14	20	14'	13'	+ 7,6 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			CARDIAZOL (suite)			
	4	12 15 11 18	24	14'	12' 15"	+ 11,9 %
	4	8 21 13 16	23	14' 30"	14' 15"	+ 1,06%
			NARCONUMAL			
1/1.000	3	+ + +	21			toxique
1/2.500	3	+ + +	—			—
1/5.000	3	+ + +	—			—
1/10.000	3	+ + +	—			—
1/20.000	3	15 15 11	21	13' 40"	14'	— 1,4 %
1/30.000	3	+ + 13	23	13'	12' 45"	+ 1,2 %
1/40.000	3	14 15 14	23	14' 20"	12' 45"	+ 10,8 %
1/50.000	3	12 11 17	23	13' 20"	12' 45"	+ 2,8 %
	3	+ + 12	23	12'	14' 40"	—16,6 %
1/75.000	3	17 16 15	23	16'	14' 40"	+ 8,3 %
	3	25 24 22	20	23' 43"	19' 40"	+ 20,6 %
1/100.000	3	22 17 16	23	18' 20"	14' 40"	+ 23,6 %
	3	32 27 37	20	32'	19' 40"	+ 62,9 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
NARCONUMAL (suite)						
1/100.000	3	15 10 13	18	12' 40"	13' 20"	— 3,03%
1/125.000	3	18 15 17	23	16' 40"	14' 40"	+13,8 %
1/150.000	3	16 15 14	23	15'	14' 40"	+ 1,38%
GARDENAL sodé						
1/500	3	+ + +	18			toxique
1/1.000	3	+ + 9	18	9'	17' 20"	—46,5 %
1/2.500	3	12 16 20	18	16'	17' 20"	— 6,9 %
1/5.000	3	21 19 20	18	20'	17' 20"	+13,9 %
1/10.000	3	14 13 15	21	14'	14' 40"	— 2,7 %
1/15.000	3	16 7 15	21	12' 40"	14' 40"	—13,8 %
1/30.000	3	14 15 17	21	15' 20"	14' 40"	+ 2,7 %
1/50.000	3	14 14 16	21	14' 40"	14' 40"	0 effet
1/75.000	3	11 10 13	20	11' 20"	14' 48"	—22,6 %
1/100.000	3	12 14 15	20	13' 40"	14' 48"	— 7,4 %
1/150.000	3	16 15 15	20	15' 20"	14' 48"	+ 2,2 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
				CAFEINE		
1/500	3	+ + +	19			toxique
1/750	3	+ + +	18			—
1/1.000	3	+ + +	18			—
1/1.500	3	+ + +	17			—
1/2.000	3	+ + +	18			—
1/3.000	3	+ + +	19			—
1/4.000	3	+ + +	19			—
1/5.000	3	+ + +	17			—
1/7.000	3	15 17 17	17	16' 20''	18'	— 7,7 %
1/10.000	3	10 13 8	17	10' 20''	16'	—33,45 %
	3	+ + 17	19	17'	15'	—13,20 %
1/12.000	3	+ + 16	17	16'	15'	— 5 %
1/20.000	3	19 16 19	18	18' 14''	14'	+35,7 %
	3	16 18 20	18	18'	16'	+12,5 %
1/30.000	2	30 22	18	26'	14'	+85,7 %
	3	15 14 11	25	13'	12' 20''	+ 8,2 %
	3	18 20 16	19	18'	19' 20''	— 6,24 %
1/40.000	3	17 25 20	18	20' 40''	15'	+36 %
	3	14 10 11	25	11' 40''	12' 20''	— 3,2 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			CAFEINE (suite)			
1/40.000	3	17 12 15	22	14' 40"	15'	— 1,33 %
	3	19 19 28	22	22'	19' 20"	+ 12,4 %
1/50.000	3	12 12 11	25	11' 40"	12' 20"	— 3,2 %
	2	+ 25	18	25'	17'	+ 47 %
	3	10 13 14	22	12' 20"	15'	— 16 %
	3	20 15 15	20	16' 40"	19' 20"	+ 12,4 %
			COCAINE			
1/2.500	3	+ + +	21			toxique
1/5.000	3	4 9 3	21	5' 20"	17' 20"	— 69,6 %
1/10.000	3	+ 6 7	21	6' 30"	17' 20"	— 61,04 %
1/15.000	3	5 8 10	21	7' 40"	17' 20"	— 54,6 %
1/25.000	3	15 13 20	23	16'	13' 40"	+ 16,4 %
1/50.000	3	22 21 22	23	21' 40"	13' 40"	+ 59,7 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
			COCAINE (suite)			
1/50.000	3	9 11 7	25	9′	11′	—18,1 %
	3	11 22 13	22	15′ 20″	11′	+ 1,33%
	3	12 19 27	20	19′ 20″	21′ 20″	— 9,04%
1/100.000	3	23 22 20	23	21′ 40″	13′ 40″	+59,7 %
	3	12 10 9	25	10′ 20″	11′	— 3,6 %
	3	13 15 13	20	13′ 40″	11′	— 8 %
	3	26 25 25	20	22′ 40″	21′ 20″	+ 5,6 %
1/150.000	3	20 17 17	23	18′	13′ 40″	+31,3 %
			SULFATE DE STRYCHNINE			
1/5.000	3	+ + +	23			toxique
1/10.000	3	+ 9 14	23	11′ 30″	17′	—31′1 %
1/15.000	3	10 14 9	23	11′	17′	—35,2 %
1/20.000	3	10 16 15	24	13′ 40″	16′	—13,7 %
1/30.000	3	12 9 13	24	11′ 20″	16′	—27,5 %
1/40.000	3	13 17 15	24	15′	16′	— 6,2 %

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
		SULFATE DE DE STRYCHNINE (suite)				
1/40.000	3	+ + 17	21	17′	17′ 24″	— 1,3 %
	3	+ + 14	22	14′	15′ 12″	— 7,4 %
1/50.000	3	18 15 14	24	15′ 40″	16′	— 1,2 %
	3	+ + 15	22	15′	17′ 24″	—12,9 %
	3	+ + 21	22	21′	15′ 12″	+36,2 %
1/100.000	4	6 30 16 20	22	18′	17′ 24″	+ 2,08%
	8	15 19 18 19 17 19 + +	22	17′ 50″	15′ 12″	+15,7 %
	10	13 17 13 19 14 13 3 12 11 16	23	13′ 06″	9′ 20″	+ 3,7 %
	3	13 12 11	25	12′	12′ 20″	— 1,6 %
1/150.000	3	18 15 16	23	16′ 20″	9′ 20″	+76,08%
	6	13 8 11 12 10 15	25	11′ 30″	12′ 20″	— 4,09%

Concentration	Nombre d'essais	Temps survie	T°	Moyens survie poissons traités	Moyens survie poissons témoins	Résultats
SULFATE DE STRYCHNINE (suite)						
1/150.000	3	13 8 10	25	10' 20"	11'	— 3,6 %
1/200.000	3	18 15 14	25	15' 40"	12' 20"	+26,2 %
	3	+ + +	25			Toxique
	3	+ + +	25			Toxique
BICARBONATE de Na						
50 cg/ 105cc pH : 8	6	+ + 10 6 15 15	22	12' 30"	16' 20"	—21,5 %
40 cg/ 105cc pH : 8	6	+ + 18 6 9 23	22	14'	21' 20"	—33,9 %
25 cg/ 105cc pH : 7	6	15 14 24 16 31 25	22	20' 50"	16'	+21,9 %
	6	18 17 20 3 16 15	20	14' 50"	21' 20"	—29,7 %
1/1.000 pH : 8,05	6	17 16 18 12 15 17	25	15' 50"	15'	+ 3,2 %

QUATRIEME PARTIE

CONCLUSIONS

Notre méthode n'est certes pas exempte de causes d'erreurs à chaque stade du processus expérimental.

Nous avons en effet rencontré des difficultés tout au long des expériences : il est tout d'abord impossible de choisir un lot de poissons strictement identiques pour l'étude d'un corps. De même, la préparation des solutions de concentrations différentes est difficile à réaliser et sans doute existe-t-il de faibles variations de concentrations dues à la pesée des produits, à la mesure de l'eau distillée dans diverses éprouvettes et pipettes, etc...

D'autre part ,à quelques secondes près, nous ne pouvions pas déterminer exactement le moment précis de la sortie des poissons de leurs bains médicamenteux, ni le moment précis de leur mort. Il y avait en effet toujours quelques secondes de latence entre le moment de la mort réelle du poisson et celui de sa mort notée par nous. Cependant, cette dernière cause d'erreur n'a nuit en rien à notre méthode car nos essais ont toujours été comparatifs entre le poisson traité et le poisson témoin. De toute façon, malgré toutes ces causes d'erreurs connues et impossibles à éviter, nous avons pu nous rendre compte de l'effet des différents produits, ce que nous recherchions.

Nous pouvons donc considérer que notre méthode est valable et a donné des résultats auxquels nous pouvons nous fier, pour les raisons suivantes :

1° Les erreurs faites pour les poissons traités et pour les poissons témoins, étant plus ou mains identiques, sont négligeables.

2° Etant donné que c'est toujours la même personne qui a contrôlé le moment de la mort des poissons, l'erreur due à l'expérimentation a peu varié d'un produit à l'autre.

Il est aussi très fatigant de fixer sans cesse un poisson à la lumière électrique et il arrive un moment où notre œil n'arrive plus à distinguer les petits mouvements des écailles du poisson et surtout quand ils cessent.

Nous nous sommes donc efforcés d'examiner seulement une vingtaine de poissons par séance pour pallier à cet inconvénient inévitable.

En conclusion, nous pouvons dire que les produits utilisés peuvent se classer en trois groupes :

1° Produits augmentant le temps de survie à l'air des poissons (par ordre décroissant d'action) :

Véronal sodé
Amytal
Evipan
Lobeline
Coramine
Solucamphre
Ortédrine
Maxiton

2° Produits diminuant le temps de survie :

Digitaline
Heptamyl
Largactil

3° Produits à effets peu évidents :

Mégimide
Sulfate de spartéine
Soluphyline
Cardiazol
Narconumal
Gardénal
Caféine
Cocaïne
Sulfate de strychnine

Ces derniers produits ont à la fois une action positive et négative suivant les doses employées : la courbe d'action passe en général par un maximum variable suivant les produits utilisés.

Parmi les produits du premier groupe, c'est le Véronal sodé qui nous a donné les meilleurs résultats.

Il donne en effet un résultat positif à toutes les doses employées de 1/250 à1/20.000 ; il n'est toxique qu'à la concentration de 2/100. Nous avons pensé que cette action positive était peut-être due à ce que nous avions employé du Véronal sodé (de pH alcalin : 9) et non simplement du Véronal. Nous avons donc fait une série d'expériences sur des poissons traités avec du Bicarbonate de Na à diverses concentrations. Mais les résultats obtenus nous montrent que le Bicarbonate à 1/2000 (pH : 8,05) n'a pas une action bien évidente sur le temps de survie.. Deux autres barbituriques : Amytal et Evipan ont des effets peut-être moins réguliers. Le Narconumal a un effet douteux. Quant au Gardénal, son action est nulle.

On peut donc dire qu'aux concentrations supérieures à 1/10.000, caféine ,lobéline, cardiazol, maxiton, amytal, narconumal, évipan, strychnine, cocaïne, mégimide et ortédrine ont montré un effet toxique. Pour ces derniers produits, on obtient un effet favorable à la survie à des concentrations inférieures à 1/10.000.

Au contraire, sulfate de spartéine, coramine, solucamphre, véronal et gardénal ne présentent pas d'effet toxique aux concentrations supérieures à 1/10.000, mais un effet favorable sur la survie des poissons.

Un certain nombre de ces résultats n'ont pas été tels que nous les escomptions. Il nous avait paru en effet que les analeptiques cardio-respiratoires étaient susceptibles de prolonger la durée de survie du poisson en réalisant une stimulation de ses fonctions, lorsque l'animal est sorti de son milieu, ce qui serait de nature à augmenter le temps de survie.

On pouvait penser à priori que mégimide, spartéine, soluphyline, caféine ; cocaïne, strychnine et cardiazol étaient susceptibles d'agir dans ce sens. Or ces produits n'ont pas des effets bien nets. Il est possible qu'au moment où les animaux sont sortis de leur bain, l'action du produit soit épuisée et que l'anima,l ayant en quelque sorte contracté une accoutumance à consommer davantage d'oxygène, résiste moins à l'anoxie.

Dans les produits qui diminuent le temps de survie, nous trouvons l'heptamyl et la digitaline, médicaments analeptiques cardiaques et le largactil, neuroleptique dépresseur respiratoire. Là aussi l'interprétation paraît difficile à moins d'admettre une certaine intoxication de l'animal, qui diminuerait sa résistnace à l'asphyxie.

Enfin, parmi les produits augmentant le temps de survie ; s'il en est comme la lobéline, le solucamphre, l'ortédrine et le maxiton pour lesquels un raisonnement simple pourrait expliquer l'action par une stimulation prolongée du centre respiratoire, cet

argument ne vaut certes pas pour les deux barbituriques utilisés : l'amytal et le véronal. Ce dernier qui se montre le plus actif de tous les corps essayés pour l'augmentation de temps de survie, est un dépresseur respiratoire. En dehors d'une influence de pH toujours possible (solutions alcalines), nous pensons que l'animal est habitué à « économiser » sa respiration par son séjour dans la solution de barbiturique, ce qui lui permet de résister davantage lorsqu'il est hors de son élément naturel.

Nos explications ne sont que des tentatives simples ; il est évident que d'autres facteurs doivent agir, qui échappent aux possibilités que nous offre cette technique élémentaire. Peut-être notre travail pose-t-il plus de questions qu'il n'en résout, mais sans doute est-ce la destinée de tous les travaux de recherches ?

Lu, le Président du Jury,
J. DELPHAUT.

Vu et approuvé,
Pour le Doyen, l'Assesseur,
J. DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer,
Aix, le 4 février 1960
Le Recteur J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD Ch. et L. BINET. — Les effets de l'hyposulfite de sodium sur l'intoxication par CNK. C.R. Ac. Sc. t.. CXCVIII, p. 222, 1934.
2. ADAMS R., RIDEAL E.K., BURNETT W.B., JENTINS R.L. and DREGER E. Chemical constitution, physiological action and physical properties in a serie of alkylparaaminobenzoates. Journ. OF Amer. chem. soc. 1926, 48, 1758.
3. AUTENREITH W. — Laboratory manual for the detection of poisons and powerful drugs. 6 th Am. ed. from 5 th Germ. ed. 1928.
4. BACHRACH E. — De quelques facteurs qui conditionnent l'intoxication des poissons par certains sels minéraux. C. R. Soc. Biol. 1921, 84, 357.
5. BACHRACH E. — De quelques facteurs qui conditionnent l'intoxication des poissons par la strychnine et la morphine sur le système nerveux des poissons. « Bull. Sc. Pharm. » 1928, 35, 15.
6. BALLARD, DUFRENOY et PRATT. — 1956.
7. BARNES O.A. et ADAMS R. — Piperidyl and sustituted piperidylalkylparaaminobenzoates. « Journal Off. Amer. », Chem. Soc. 1927.
8. BEHREND BEHRENS. — Zur pharmakologie des Blies. Mitteilung : uber den Mechanismus des Bleivergiftung von Fischen. Arch. Expérim. Pathol. u. Pharm. 1928, 137, 311.
9. BINET L., ARNAUDET A. et CARDOT H. — Survie du centre respiratoire du poisson en fonction de la composition du liquide qui perfuse. « Journ. Physiol. Path. Génér. » 1930, 28, 50.

   Influence de la cncentration des ions H+ sur le fonctionnement d'un centre nerveux, d'après les expériences de perfusion de la tête isolée des poissons. C.R. Soc. Biol. 1929, 102, 773.

   BINET L. et CARDOT H. — Sur la survie de la tête isolée des poissons avec ou sans perfusion. « Journ. Phys. Pathol. Gén. » 1929, 27, 250.

   Sur quelques réflexes respiratoires chez les poissons, C.R. Soc. Biol. 1927, 97, 1276.
10. BINET L., CARDOT H., ARNAUDET A. et BONNET V. — Réanimation par la caféïne du centre respiratoire inhibé par le chloroforme. Etude sur le poisson. C.R. Soc. Biol. 1933, 107, 470.
11. BINET L. et ZAMFIR D. — Intoxication par le tabac et la nicotine. « Bull. Pharm. et Mem. » de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1931, n. 21, 16 juin.

12. BINET L. et MORIN G. — Contribution à l'étude de l'hyperthermie et de l'asphyxie (recherche sur les poissons). C.R. Ac. Sciences, 1934, 198, 222.

Résistance des poissons aux substances toxiques suivant diverses conditions expérimentales. Action sensibilisatrice du thermol C.R. Soc. Biol. 1933, 114, 608.

Réanimation des poissons soumis au « coup de chaleur », C.R. Soc. Biol. 1933, 114, 457.

Accoutumance à la chaleur chez les poissons. C.R. Soc. Biol. 1933, 114, 677.

Action de la chaleur chez les poissons. « Journ. Phys. Path. Génér. » 1934, 32, 372.

13. BINET L. — La réanimation. Presse Médicale 1933, n. 15, 289.

Expériences sur les poissons, An. Inst. Océan. 1938, 18, 1 à 30.

Nouvelles expériences sur les poissons. Déductions pratiques sur le traitement de diverses intoxications. « Sciences » (Assoc. française pour l'avancement des sciences, 28, rue Serpente, Paris, n. 38.

14. BINET L. et JAULMES Ch. — Expériences sur le poisson rouge. L'intoxication uranique et sa thérapeutique bicarbonatée. La Médecine, 1937, 18, 690.

15. BINET L. et MARTINOT J. — Méd. français, 102, 1937.

16. BINET L. et BOURLIERE F. — Problème de la physiologie comparée. Déductions médicales. Masson et Cie, 1948 (chapitre II, p. 15-25).

17. BLUME W. — Studien zur vergleischenden Pharmakologie das Zentral nervensystems. Uter suchungen an Fischen. Arch. Exp. Path. u. Pharm. 1939, 149, 186.

18. BOYER P. — Etude de quelques arsénobenzènes sur le poisson d'eau douce (Epinoche). C.R. Soc. Biol. 1927, 97, 1671.

18. b) CANOBELL et BARRAQUER. — Travaux sur le Carassius aureatus.

19. CARBONARO G. — Sopra uno stereoisomero della cocaina : la pseudo cocaina destrogyra (psycaina). Arch. Int. Pharmacod. et Therap. 1927, 33, 208.

20. CARPENTER K. E. — The lethal action of soluble metallic salts on fishes. « Brit Journ. of Exper. Biol. » 1927, 4, 378.

21. CASSAIGNE G.M.F. — Contribution à l'étude de l'action toxique du pH des eaux douces sur quelques poissons. Trav. du Lab. de Phys. Médic. .et Pharm. du prof. SIGALAS, Bordeaux, 1935. Bière ed.

22. CERLETTI et BERDE. — Experientia II, 312, 1955.

23. CHEVALLIER J. — Le pyrèthre. Les préparations industrielles et pharmaceutiques. Evaluation de leur activité. B.S.P. 1930, 37, 422.

24. COHEN S. S. et GITHENS T. S. — Pharmacotherapeutics 1928, 1569.

25. CLOPINSKY A. — Den forensisch-chemische narchweis des picrotoxins in tierischen flüssigheiten.

26. COLOLIAN M. — L'action physiologique des différents sels de soude sur les poissons. C.R.C. Soc. Biol. 1901, 53, 693.

27. DELGA J. — Etude générale de la toxicité et de la pénétration des composés de l'arsenic chez les poissons. C. R. Soc. Biol. 1942, 36, 799.

28. DELPHAUT J. — Sur l'utilisation de « Gambusia Holbrooki » en pharmacodynamie. Extrait des Annales pharmac. françaises. mars 1953, tome 11, page 222.

29. DISQUE L. — Beitrage zur Kenntnis der bestandteile und wirkungen des rhizoms von podophyllum. 2 Sitsungsber. Abh. nat. ges. Rostock, N.F. 5, 1913. Référence n. 370.

30. DISSARD M. A. — Les phénomènes anesthésiques chez les vertébrés aquatiques. C.R. Soc. Biol. 1893, 5 (9e série), 572.

31. DISSARD M.A. et NOE J. — Détermination et action de la résistance des poissons aux substances toxiques. C.R. Soc. Biol. 1894, I (10e série), 140.

32. DOBYNS. — Travaux sur le « Fundulus heteroclitus ».

33. DRAGENDORFF G. — Die gerichtlich-chemische ermittlung von gifte. 1895, 344.

34. DUQUENOIS P. — Expérimentation physiologique de la résine de chanvre indien sur les poissons de petite taille. B. S. P. 1939. 46, 222.

35. FONTAINE M.A. — Pharmacodynamie et physiologie comparée. Actualités pharmacologiques, 10e série. Masson Cie 1957.

36. FUHNER H. — Nachweis und Bestimmung von Giften auf Pharmakologischen Wege. Berlin and Wien 1922.

37. FUHNER H. — In Abderhalden's Handburch der biologischen Arbeits methoden. Abt. 4 Teil 7, Heft 2, Leif 67, revised 1928.

38. FURST et CUTTING. — The use of fish in the evaluation of drugs affecting the central nervous system. Première réunion intle de psychopharmacologie, Rome 1958.

39. GEISDORFF W.A. — Contribution from the insecticide division. Bureau of Chemistry and soils. A method for the study of toxicity using Goldfish. « Journ. Amer. Chem. Soc. » 1930, 52 (II), 3440.

40. Mc GILL W. J. — Some of the important constituents of digitalis. « Journ. Amer. Chem. Soc. » 1920, 42, 1893.

41. GOLDSMITH M. — Réactions physiologiques et psychiques des poissons. Thèse de Sciences, Paris 1915.

42. GOUPIL (cité par VIBERT : précis de toxicologie 1907, 540).

43. Mc GUIGAN H.A. — The standardizatfion and action of local anesthesics. « Journ. Amer. Ph. » A. 1924, 13, 316.

44. GUEYLARD F. — Résistance des épinoches aux variations de salinité (Gasterostus leiurus). C.R. Soc. Biol. 1932, 89, 78.

GUEYLARD F. et PORTIER P. — Variations de poids de l'épinoche passant d'un milieu dans un autre de salinité différente. C.R. Soc. Biol. 1917, 80, 538.

Variations de poids de l'épinoche morte sous l'influence des changements brusques de salinité. C.R. Soc. Biol. 1917, 80, 683.

Variations de poids de l'épinoche passant de l'eau douce dans des solutions de chlorure de sodium à différentes concentrations. C.R. Soc. Biol. 1922, 87, 969.

45. GUEYLARD F. et DUVAL M. — Toxicité comparée de divers acides pour les poissons. C.R.. Ac. Sciences 1922, 175, 1243.

46. HAGEMANN. TEILLON et VELU: — Toxicité de divers antibiotiques sur le Lebistes.

47. HAKAN RYDIN. — Recherche expérimentale sur le renforcement par le pyrogallol de l'effet narcotique de la cocaïne sur Cobius flavescens. C.R. Soc. Biol. 1927, 96, 814 et 816.

48. HECKEL H. et ADAMS R. — Cyclic alkamine esters of paraamino benzoic acid. « Journal Amer. Chem. Soc. » 1927, 49, 1303.

49. HEDON Em. — Sur l'hémolyse par les glucosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'en empêchent. Toxicité des glucosides hémolytiques pour les poissons et actions antitoxiques. Arch. Intern. Pharmacodym., 1901, 8, 381.

50. HEINRICH G. — Zur Kenntnis des biologischen verhaltens von convolvulin und jalapin. Biochen Zeit. 1918, 88, 13 (réf. 370).

51. KAWAMOTO N. — Les poissons. réactif biologique de l'action de diverses substances chimiques et recherches sur la nature de l'uréase. J. Biochen, Japan 1936, 23, 267-268. (« Bull. Soc. Chim. Fr. » 1937, fasc. 8-9, 480).

52. KERP A. — De Verhattnisse beiden keimemmembranen der Fische. Rocherster. Minn. U.S.A. The Mayo Foundation for Medical research. Division of Biochemistry trans. Faraday Soc. 1937, 33, 972-981.

53. KOFFLER L. and SCHRUTKA W. — Verglichende untersunchungen uber die tixizität der saponine and die entgiftung durch cholesteri. Biochem. Zeit. 1925, 159, 327-336.

54. LEDEBT S. — Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins. Action des venins de serpents et des poisons qu'ils engendrent sur quelques vertébrés acquatiques. Thèse de Sciences, Paris 1914. Barnéoud et Cie, impr.

55. LENDLE L. — Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Verglischende Untersuchungen über die Geschwindigkeit ver Wirkung verschiedener Narcotica. Arch. Für Exp. Path. U. Pharm. 1927, 125, 286.

Beitrag zur allgemeineinen Pharmakologie der narkose « uber dei narkotische Breite ». Arch. Exp. Path. u. Ph. 1928, 132, 214.

56. LEVY J. et HAMET R. — Action de la télépathine sur les poissons. C.R. Soc. Biol. 1927, 96, 1099.

57. LEVY J. — Essai et dosages biologiques des substances médicamenteuses. Masson et Cie, éditeurs, 1930.

58. LHOTTE R. — Influence des variations de salinité sur le rythme cardiaque de la jeune anguille (civelle). C.R. Soc. Biol. 1945, 139, 27.

59. LOPEZ-LOMBA J. et PORTIER P. — Utilisation des poissons de petite taille pour la découverte de faibles quantités de substances toxiques. C.R. Soc. Biol. 1922, 87, 1165.

Poissons réactifs des alcaloïdes. Recherche des conditions optima de réaction, de tension superficielle et de température. C.R.. Soc. Biol. 1922, 87, 1168.

Poissons réactifs des alcaloïdes. Sensibilité maxima et réactions spécifiques de quelques alcaloïdes. C.R. Soc. Biol. 1922, 87, 1268.

Les poissons réactifs très sensibles des alcaloïdes. Thèse de Médecine 1922, Paris.

60. MAUREL et LAGRIFFE. — Détermination et action des plus hautes températures avec la vie de certains poissons. C.R. Soc. Biol. 1899, 51, 797.

Détermination et action des plus basses températures compatibles avec la vie de certains poissons. C. R. Soc. Biol. 1899, 51, 875.

Action comparée de la chaleur et du froid sur certains poissons. C.R. Soc. Biol. 1899, 51, 915.

61. MERCIER F. et VALETTE G. — Pseudocaïne droite et cocaïne gauche. Essais comparés d'anesthésie générale sur les épinoches. C.R. Soc. .Biol. 1929, 102, 1016.

62. MEYER H. H. et GOTTLIEB. — Expérimental Pharmakologie and Amer. from 7 th Germ. Ed. 1926.

63. NICLOUX M. 1923. — C.R. Soc. Biol. 89, 1328-31.

64. PITTENGER P.S. et VANDERKLEED Ch. E. — Preliminary note on a new pharmacodynamic assay method. « Carassius aureatus » (Goldfish) a test animal for the digitalis series. « Journ. Am. Pharm. Assoc. » 1915, 4, 427.

65. PORTIER P. et DUVAL M. — Variation de la pression osmotique du sang des poissons téléostéens d'eau douce sous l'influence de l'accroissement de salinité de l'eau ambiante. C.R. Ac. Sciences. 1922, 174, 1366.

Variation de la pression osmotique des sélaciens, sous l'influence de la modification de la salinité de l'eau de mer environnante. C.R. Ac. Sciences 1922, 174, 1493.

Variation de la pression osmotique du sang de l'anguille en fonction des modifications de salinité du milieu extérieur. C.R. Ac. Sciences 1922, 175, 324.

Pression osmotique du sang de l'anguille « essuyée » en fonction des modifications de salinité du milieu extérieur. C.R. Ac. Sciences 1922, 175, 1105.

66. PORTIER P. — Travaux scientifiques 1928 : Imp. Davy, 52, rue Madame, Paris

67. POWERS Ed. B. — The goldfish (Carassius carassius) as a test animal in the study of toxicity. Illinois Biological monographs 1917 4 n. 2.

68. PRIESS et STEGLITZ H. — Pflanzenlaktone als Fischfanggifte. Berich der Deutsh Pharm.. Gesells, 1911, 21, 267.

69. REBELLO S. GOMEZ da COSTA S.F. et TOSCANO RICA J. — Comp. rend. Soc. Biol. 96, 1926, 918, 92, 1926, 97, 1927, 780 : 98, 1928, 15, 470, 995.

70. REGNARD P. — Sur les résultats de l'immersion d'un poisson dans une solution faible de chlorhydrate de cocaïne. C. R. Soc. Biol. 1885, 37, 33.

71. RICHET Ch. — Toxicologie des métaux alcalins. Vie des poissons dans les milieux toxiques. Physiologie. Travaux de laboratoire de Richet en 1893, II, 409. Félix Alcan, ed.

Influence de la température sur l'intoxication des poissons. C.R. Soc. Biol. 1883, 5, 7e série, 587.

Durée des phénomènes réflexes dans l'anémie, chez les animaux à sang froid. C.R. Soc. Biol. 1883, 5, 578.

Influence de la pression et de la température sur l'asphyxie des poissons. C.R. Soc. Biol. 1883, 5, 583.

Expériences sur la vie des poissons dans divers milieux et sur l'action physiologique des différents sels de soude. C.R. Soc. Biol. 1886, 3, 8e série, 482.

Des milieux acides ou basiques dans lesquels peuvent vivre les poissons de mer. C.R. Soc. Biol. 1886, 3, 8e série, 488.

72. RICHET Ch. et OXNER. — De l'accoutumance des animaux marins aux eaux sursaturées. C. R. Ac. Sciences 1926, 183, 627.

73. SIGALAS R. — Action des pyréthrines sur les animaux marins. Gz. des Sciences Médic. de Bordeaux, 1932, n. 50, 787.

74. SITRI R. — Etude comparative de l'action de divers anesthésiques locaux sur un organisme vivant (Gasterosteus aculeatus). Thèse de pharmacie 1946, série n. 12, Paris.

75. SOLLMANN T. — Amanual of pharmakology 3 rd Ed. 1928.

76. STEIDLE H. et DURR H. — Beitrâge zur pharmakology der seltenen erdmetalle. Arch. Expérim. Pathol. u. Pharm. 1929, 145, 20.

77. TIFFENEAU M., DOGNY et SOMMAIRE. — Des relations entre le pouvoir hypnotique des acides barbituriques substitués et leur coefficient de partage entre l'eau et les corps gras. « Bull. Soc Chim. Biol. 1923, 5, 179.

TIFFENEAU M. et DORLENCOURT H. — Sur une nouvelle série d'hypnotiques, les aryldialcoylglycols. C.R. Ac. Sciences 1923, 176, 1343.

TIFFENEAU M. et TORRES C. — Sur les propriétés hypnotiques de l'hydrobenzoïne et de ses homologues alcoylés (diarylglycols symétriques). Relation entre l'activité physiologique et le PM. C.R. Ac. Sciences 1924, 178, 327.

TIFFENEAU M. et BROUN D. — Influence de la température sur la production de l'anesthésie par le bromure de propyle et sur la teneur de l'encéphale en produit anesthésique. Etude sur le goujon maintenu à 15-25°. C.R. Soc. Biol. 1937, 125, 989.

Influence des ions H^+ et OH^- sur l'action anesthésique du bromure de propyle chez l'épinoche. C. R. Soc. Biol. 1935, 119, 1382.

TIFFENEAU M. et CAHEN R. — Influence de la teneur en molécules acides ou alcalines sur l'action anesthésique du bromure de propyle chez le goujon. C.R. Soc. Biol. 1939, 130, 1220.

TIFFENEAU M., LEVY J. et BROUN D. — Influence de l'acidité ou de l'alcalinité des solutions d'avertine sur l'anesthésie provoquée par cette substance chez la Tanche. C.R. Soc. Biol. 1933, 116, 1507.

Influence des modifications de la réserve alcaline et du pH sur l'action des hypnotiques. « Bull. Soc. Thérap. » 1930, 35, 203.

Influence exercée par les variations de la réaction du milieu intérieur chez l'Epinoche, sur l'action d'un hypnotique barbiturique : le Soneryl. Paris Médical 1930, 75, 583 ; 1930, 38, 463.

78. UNGER. — Uber den Einflenss der Temperatur auf Wurkungsstârke und Oberflâchenaktivitât der Narkotica. Biochen. Zeit. 1918, 89, 238-150.

79. VALETTE G. — Toxicité des sels biliaires pour les poissons. Importance du pouvoir tampon des solutions utilisées. C.R. Soc. Biol. 1941, 135-735.

Action favorisante des savons sur la toxicité de la strychnine pour l'Epinoche. C.R. Soc. Biol. 1943, 137 ; 114.

Toxicité de différents savons pour l'Epinoche. Pouvoir hémolytique. Influence du pH. C.R. Soc. Biol. 1941, 135, 1540.

80. VERDA D.J. et ELHARDT W.P. — Approximate method for determining the same degree of anesthesia for fish. Sciences N. Y. 1930. II, 581.

81. WALASZEK et ABOOD. — Travaux sur le « Betta splendens ».

82. WASICKY R. — Zur biologischen Westbestimmung von Filiximas. Arch. fur Exper. Pathol. u. Pharm. 1923, 97, 454.

Und BECKER J. — Weitere beiträge zur Biologischen Westbestimmung von Filiximas. A.E.P.P. 1924, 103, 311, 321.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE

Utilisation et intérêt expérimental des poissons en pharmacologie 13

DEUXIEME PARTIE

Technique expérimentale 27

TROISIEME PARTIE

Résultats expérimentaux 35

Résultats partiels 45

CONCLUSIONS 68

BIBLIOGRAPHIE 72

IMPRIMERIE LINO - IMP.
1, 3, 5, BD DESPLACES
MARSEILLE (10me)
TELEPHONE : 77 - 92 - 48